

**РЕДАКЦИОННАЯ
КОЛЛЕГИЯ:**

Г.Г.Пискунов
(главный редактор),
А.В.Глазунов,
Ю.С.Голов,
В.И.Маколкин,
А.И.Мартынов,
Л.К.Мошетова,
Л.И.Ольбинская,
А.И.Синопальников
(зам. главного редактора),
Н.И.Фролов,
А.И.Хазанов
(научный редактор),
И.Л.Халиф,
Э.Г.Щербакова

Учредитель:

ООО «Издательский дом «М-Вести»

Издатель:

ООО «Издательский дом «М-Вести»

Тираж 2500 экз.

Журнал зарегистрирован
Комитетом РФ по печати 20.03.1996 г.
(№ 014612)

Подписные индексы:

71842 – для индивидуальных подписчиков
38039 – для предприятий и организаций
(по объединенному каталогу
«Подписка-2004», том 1)

Адрес редакции:

Москва, ул. Поликарпова, д.10
Тел./факс: (095)946-0716

Для корреспонденции:

125284, г. Москва, а/я 74,
журнал «Российские
медицинские вести»

E-mail: rm-vesti@mtu-net.ru
mvinfo@m-vesti.ru

«Russian Medical News»
Address of Editorial Office:
Polikarpova, 10,
Moscow, Russia.

Электронная версия журнала
находится в Интернете на веб-сайте
<http://www.m-vesti.ru>

Перепечатка материалов только с разрешения
главного редактора и издателя.

Ответственность за достоверность рекламных
публикаций несут рекламодатели

© «Российские медицинские вести»

РОССИЙСКИЕ МЕДИЦИНСКИЕ

Вести

В номере:

Клеточные технологии в медицине

Концепция клеточной терапии аутоиммунных заболеваний

Этические проблемы использования стволовых клеток

Новые горизонты применения макролидов при инфекциях
дыхательных путей

Особенности диагностики и лечения внебольничной
пневмонии, вызванной *Legionella pneumophila*

Цефтриаксон в лечении внебольничной пневмонии

Сравнительная оценка точности плоидометрической
диагностики предрака и рака шейки матки

Эффективность циклоферона в лечении поверхностных
форм герпетического кератита

Новые технологии диагностики и лечения атеросклероза
сонных артерий

Подходы к решению проблемы ликвидации
йоддефицитных состояний

Диагностика хронической цереброваскулярной
недостаточности, хирургическое лечение
и реабилитация больных

Антифосфолипидный синдром и генетические тромбофилии

Календарный план проведения научных мероприятий по
медицинским проблемам РАМН на II полугодие 2004 года

СОДЕРЖАНИЕ № 2, 2004

Материалы 13-й (CLXXVI) сессии РАМН

Клеточные технологии в медицине	4
<i>Шевченко Ю.Л., Бойцов С.А., Новик А.А., Лядов К.В.</i>	
Концепция клеточной терапии аутоиммунных заболеваний	6
<i>Лопухин Ю.М., Гусев С.А.</i>	
Этические проблемы использования стволовых клеток	12

Лекции, обзоры

<i>Синопальников А.И.</i>	
Новые горизонты применения макролидов при инфекциях дыхательных путей	16

Исследования

<i>Антипин А.Н., Арсенин С.Л., Прилуцкая М.А., Белобородов В.Б.</i>	
Особенности диагностики и лечения внебольничной пневмонии, вызванной <i>Legionella pneumophila</i>	23
<i>Крылов Н.Н., Нестеров С.Н., Неменов Е.Г.</i>	
Первично-множественные злокачественные опухоли толстой кишки	32
<i>Автандилов Г.Г., Глухова Ю.К.</i>	
Сравнительная оценка точности плоидометрической диагностики предрака и рака шейки матки по результатам гистологических и цитологических исследований	35
<i>Драпкина О.М., Маевская М.В., Корнеева О.Н., Тутнов Д.А., Ивашкин В.Т.</i>	
Клиническое исследование эффективности и безопасности даприла (лизиноприла) при патологии печени и сопутствующей артериальной гипертензии	39

Опыт клинициста

<i>Зайцев А.А., Миронов М.Б., Тихонов Ю.Г.</i>	
Цефтриаксон в лечении внебольничной пневмонии	43
<i>Максимов И.Б., Голубев С.Ю., Коваленко А.Л.</i>	
Эффективность циклоферона в лечении поверхностных форм герпетического кератита	49
<i>Ривкин В.Л., Устинов В.А., Бронштейн А.С.</i>	
Бесконтактная телевидеокомпьютерная ректальная сфинктерометрия	54

В президиуме РАМН

<i>Белоусов Ю.Б., Стулин И.Д.</i>	
Атеросклероз сонных артерий: новые технологии диагностики, лечения и профилактики отдаленных последствий	57
<i>Цыб А.Ф., Тутельян В.А., Онищенко Г.Г., Шахтарин В.В., Рознев Р.А., Подгородниченко В.К.</i>	
Новые подходы к решению проблемы ликвидации йоддефицитных состояний	61
<i>Хилько В.А.</i>	
Диагностика хронической цереброваскулярной недостаточности, хирургическое лечение и реабилитация больных с данной патологией	62
<i>Макацария А.Д.</i>	
Антифосфолипидный синдром и генетические тромбофилии: роль в патогенезе основных акушерских осложнений	63

Информация

Календарный план проведения форумов, конгрессов, съездов, конференций, симпозиумов и других научных мероприятий по медицинским проблемам РАМН на II полугодие 2004 года	68
Объявление о конкурсе на замещение вакантных должностей РМАПО	77
Правила для авторов	78

CONTENTS № 2, 2004

Proceedings of the 13th (LXXXVI) Session of the RAMS general meeting

Cellular technologies in medicine	4
<i>Shevchenko Yu.L., Boytsov S.A., Novik A.A., Lyadov K.V.</i> The concept of cellular therapy of autoimmune diseases	6
<i>Lopukhin Yu.M., Gusev S.A.</i> Ethical problems of stem cells application	12

Lectures, reviews

<i>Sinopal'nikov A.I.</i> New horizons of macrolides use in respiratory tract infections	16
---	----

Investigations

<i>Antipin A.N., Arsenin S.L., Prilutskaya M.A., Byeloborodov V.B.</i> Diagnostics and treatment of the community-acquired pneumonia caused by <i>Legionella pneumophila</i>	23
<i>Krylov N.N., Nesterov S.N., Nemenov Ye.G.</i> Primary-multifocal malignant tumors of the large intestine	32
<i>Avtandilov G.G., Glukhova Yu.K.</i> Comparative assessment of ploidy diagnostic of cervical cancer and premalignant lesion at histological and cytological investigations	35
<i>Drapkina O.M., Mayevskaya M.V., Korneyev O.N., Tutnov D.A., Ivashkin V.T.</i> Clinical study of efficacy and safety of Dapril (lisinopril) in liver diseases, combined to systemic hypertension	39

The clinician's experience

<i>Zaicev A.A., Mironov M.B., Tikhonov Yu.G.</i> Ceftriaxon in treatment of community-acquired pneumonia	43
<i>Maximov I.B., Golubev S.Yu., Kovalenko A.L.</i> Efficacy of cycloferone in treatment of superficial herpetic keratitis	49
<i>Rivkin V.L., Ustinov V.A., Bronstein A.S.</i> Non-contact videomonitoring rectal sphincterometry	54

In the Presidium of the RAMS

<i>Byelousov Yu.B., Stulin I.D.</i> Atherosclerosis of carotid arteries: new technologies of diagnostics, treatment and prophylaxis of the long-term complications	57
<i>Tsyb A.F., Tutel'yan V.A., Onischenko G.G., Shakhtarin V.V., Roznev R.A., Podgorodnischenko V.K.</i> New approaches for management of the iodine-deficient states problem	61
<i>Khilko V.A.</i> Chronic cerebrovascular insufficiency: diagnostics, surgical treatment and rehabilitation of the patients	62
<i>Makatsariya A.D.</i> Antiphospholipid syndrome and genetic thrombophilias: role in pathogenesis of basic obstetric complications	63

Information

The calendar schedule of forums, congresses, conferences, workshops and others scientific medical meeting of the RAMS for the second half-year 2004	68
The announcement of competition on replacement of vacant posts	77
Rules for Authors	78

Клеточные технологии в медицине

Крупнейшие достижения молекулярной и клеточной биологии в XX веке позволили создать научный базис для развития и становления клеточных технологий, а также предпосылки для их внедрения в клиническую медицину.

Приоритетные исследования по изучению стволовых клеток, в ряду которых достойное место занимают исследования российских ученых [Максимов А.А., 1908; Фриденштейн Ф.Я., Чертков И.Л., 1968], наряду с разработкой способов длительного культивирования стволовых и прогениторных клеток различной степени потентности, а также способов получения ростовых и колониестимулирующих факторов, цитокинов, необходимых для такого культивирования, открыли возможности для создания технологий восстановительной и заместительной клеточной терапии.

При этом нельзя не отметить, что между важнейшими, определяющими фундаментальными открытиями в области экспериментальной клеточной биологии, в частности биологии стволовых и прогениторных клеток, и их внедрением в клиническую практику сохраняется огромная дистанция. Менее 1% всех ранее описанных экспериментальных феноменов, касающихся биологии стволовых и прогениторных клеток, нашли применение в клинической медицине. В связи с этим есть основания полагать, что в ближайшее время огромные финансовые средства и научный потенциал будут направлены на интенсификацию внедрения результатов экспериментальных проектов в области восстановительной и заместительной терапии клеточными препаратами в практическое здравоохранение.

В России фундаментальные исследования по изучению биологии стволовых клеток не получили должного развития, хотя в ряде научно-исследовательских институтов получены культуры стволовых/прогениторных клеток животных и человека и проводятся исследования по специфической индукции их направленной дифференцировки. Активно изучается способность стволовых и прогениторных клеток дифференцироваться в различные типы соматических клеток, анализируются перспективы применения препаратов стволовых клеток с целью восстановления кроветворения после радиационных поражений, разрабатываются способы замещения (за-

мены) мышечной, фиброзной и глиальной ткани при некоторых сердечно-сосудистых и неврологических заболеваниях, ожогах и травмах.

Очевидными причинами отставания отечественных исследований в области клеточных технологий от соответствующих зарубежных разработок являются отсутствие целевого финансирования, национальной инфраструктуры, нормативно-правовой базы для реализации результатов фундаментальных исследований в клинической практике. Все отчетливее виден и недостаток квалифицированных специалистов.

Для исключения возможных негативных последствий применения клеточных технологий с лечебной целью необходимо создать условия для повышения уровня экспериментальных обоснований эффективности использования этих технологий, разработать методические рекомендации по проведению экспериментальных и клинических исследований в области трансплантации клеточных препаратов, уделив особое внимание предотвращению ее возможных негативных последствий.

Сессия подчеркивает недопустимость популяризации тщательно не проверенных результатов применения клеточных технологий и выступает с резким осуждением тех лабораторий, которые на платной основе применяют клеточные технологии, эффективность и безопасность которых окончательно не доказаны.

Среди комплекса мер, направленных на интенсификацию отечественных исследований в области клеточных технологий, – утверждение президиумом РАМН отраслевой программы «Новые клеточные технологии – медицине», рассчитанной на 2002–2010 гг. В рамках этой программы была проведена научная конференция «Стволовые клетки и перспективы их использования», позволившая впервые собрать представителей практически всех научно-исследовательских институтов России, в которых накоплен опыт работы с клеточными препаратами, и проанализировать уровень проводимых исследований.

Представленные на сессии доклады свидетельствуют о том, что, несмотря на практическое отсутствие целевого финансирования исследований в области клеточной биологии, отечественными учеными

получены, особенно в последние годы, значимые результаты фундаментальных и прикладных исследований, адаптированных для восстановительной и заместительной терапии.

Одним из наиболее приоритетных направлений применения стволовых клеток, прошедших полный путь развития от экспериментальных работ до широкого и эффективного клинического использования, является применение кроветворных стволовых клеток для лечения больных со злокачественными опухолями, заболеваниями сердечно-сосудистой системы и крови. Накопленный опыт касается как теоре-

тической базы и методологии исследований, так и клинического использования и может быть рекомендован для изучения эффективности применения стволовых клеток в других областях медицины.

Сессия подчеркивает, что основным направлением развития фундаментальных исследований в области клеточных технологий является решение проблемы репрограммирования дифференцированных клеток с превращением их в стволовые. Для проведения этих исследований необходимо как можно шире использовать достижения современных геномных и постгеномных технологий.

ОБЩЕЕ СОБРАНИЕ РАМН ПОСТАНОВЛЯЕТ

1. Одобрить основные направления научных исследований в области клеточных технологий, проводимых в научных учреждениях РАМН и Минздрава РФ.

2. Считать разработку клеточных технологий для различных областей клинической медицины одним из приоритетных направлений медицинской науки. Включить в перечень приоритетных направлений научных исследований проблематику клеточных технологий в медицине.

3. Войти с ходатайством в Правительство РФ об утверждении Федеральной целевой программы «Стволовые клетки и клеточные технологии в медицине».

4. Обратиться в Минздрав РФ с предложением об ускорении разработки и утверждения правовых основ применения клеточных технологий с лечебными целями. Поручить президиуму РАМН принять активное участие в организации контрольно-разрешительной системы, которая регламентировала бы применение клеточных технологий в медицине.

5. Поручить Комитету по биомедицинской этике представить предложения по этическим правилам научных исследований и клинического применения клеточных технологий.

6. Президиуму РАМН усилить организационно-методическое руководство исследованиями по клеточным технологиям и их клиническому применению.

7. Научно-координационному совету РАМН по программе «Новые клеточные технологии в медицине» рассмотреть вопрос и дать предложения в президиум РАМН о создании банков стволовых клеток и соответствующих баз данных централизованно и по учреждениям.

8. Поручить президиуму РАМН обратиться в Минздрав РФ с предложением о создании Научного совета по проблемам клеточной биологии в медицине РАМН и Минздрава РФ.

9. Поручить академикам-секретарям РАМН и директорам научно-исследовательских институтов РАМН считать приоритетным финансирование исследований в области клеточных технологий.

10. Поручить академику РАН и РАМН М.А. Пальцеву, академику РАМН Н.Д. Ющуку, академику РАМН В.Н. Ярыгину подготовить предложение о включении в учебные планы и программы подготовки студентов и аспирантов вопросов по проблемам биологии стволовых клеток и применения клеточных технологий в медицинских целях.

Концепция клеточной терапии аутоиммунных заболеваний

Ю.Л. Шевченко, С.А. Бойцов, А.А. Новик, К.В. Лядов

Национальный медико-хирургический центр им. Н.И.Пирогова Минздрава России

ВВЕДЕНИЕ

Группа аутоиммунных заболеваний (АИЗ) включает большое количество нозологических форм с разной клинической картиной, но с общими механизмами патогенеза и принципами лечения, основой которого является иммуносупрессивная терапия [4, 8]. Ключевыми событиями в патогенезе АИЗ являются нарушения в иммунной системе, приводящие к развитию поликлональной иммунной реакции на собственные антигены (в этой реакции участвуют В-, Т-лимфоциты и макрофаги). В связи с тем что все клетки иммунной системы происходят из единой стволовой клетки, высказана гипотеза о развитии АИЗ вследствие дефектов стволовых клеток или их ближайших потомков. Это предположение подтверждают результаты экспериментальных и клинических исследований.

В опытах на экспериментальных моделях (линии мышей с индуцированными АИЗ) установлено, что высокодозная иммуноаблативная терапия с трансплантацией костного мозга (ТКМ) приводит к излечению животных с органонеспецифической аутоиммунной патологией, но не избавляет их от органоспецифических АИЗ. Результаты многочисленных клинических наблюдений свидетельствуют о том, что при сочетании различных АИЗ (рассеянный склероз, системная красная волчанка, ревматоидный артрит, васкулиты, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, псориаз и др.) и гематологических заболеваний (апластическая анемия, лейкозы, злокачественные лимфомы), по поводу которых была проведена аллогенная ТКМ (АлТКМ) или аутологичная ТКМ (АуТКМ), практически во всех случаях после миелотрансплантации отмечали стойкую и длительную ремиссию в течении АИЗ [2, 5, 8, 12].

В 1995 г. в Сиэтле состоялась I согласительная конференция по ТКМ при АИЗ, на которой были определены методы получения стволовых кроветворных клеток (СКК) и режимы кондиционирования. К 2002 г. в мире выполнено более 450 миелотрансплантаций по поводу различных аутоиммунных заболеваний [1, 6, 7, 9, 11, 13, 14, 15]. До настоящего времени в международном сообществе нет единой

точки зрения по многим вопросам трансплантации СКК (ТСКК) при аутоиммунных заболеваниях. Тем не менее большинство авторов считают, что в ближайшие годы этот метод будут все шире использовать для лечения АИЗ. К перспективным направлениям относят применение ТСКК при аутоиммунных гематологических (гемолитическая анемия, тромбоцитопения, нейтропения), ревматических (системная красная волчанка, системная склеродермия, ревматоидный артрит, системный васкулит) и неврологических (рассеянный склероз, миастения и др.) заболеваниях [1, 15].

КОНЦЕПЦИЯ КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Убедительные экспериментальные данные об эффективности высокодозной терапии (ВДТ) с ТСКК при аутоиммунных заболеваниях позволили приступить к изучению потенциальных возможностей данной технологии в условиях клиники.

Разработка принципиально новой стратегии в терапии большой группы заболеваний, относящихся к различным разделам внутренней медицины, связана с рядом известных трудностей и предполагает систематизацию основных положений и понятий, определение целей, задач, методов и приоритетов в ее развитии.

Экспертами Национального медико-хирургического центра им. Н.И.Пирогова Минздрава РФ и Рос-

- Стратегия ВДТ + ТСКК
- Содержание метода ВДТ + ТСКК
- Основные показания к применению ВДТ + ТСКК
- Методология проведения ВДТ + ТСКК
- Алгоритм ВДТ + ТСКК
- Направление дальнейших исследований

Рис. 1. Основные положения концепции клеточной терапии аутоиммунных заболеваний

сийской кооперативной группы клеточной терапии разработана концепция клеточной терапии аутоиммунных заболеваний. Основные положения этой концепции представлены на рис. 1.

СТРАТЕГИИ ВЫСОКОДОЗНОЙ ТЕРАПИИ С ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ СТВОЛОВЫХ КРОВЕТВОРНЫХ КЛЕТОК ПРИ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Определение стратегии ВДТ с ТСКК – одно из важнейших положений концепции. Определение основной цели лечения аутоиммунных заболеваний, с одной стороны, позволяет четко сформулировать ожидаемый конечный результат терапии, с другой – выбрать адекватный путь для достижения этого результата, т.е. метод лечения, с третьей – идентифицировать критерии оценки эффективности избранной программы лечения.

В соответствии с первым положением концепции **основными целями высокодозной терапии с трансплантацией стволовых кроветворных клеток при аутоиммунных заболеваниях является восстановление и сохранение КАЧЕСТВА ЖИЗНИ БОЛЬНОГО, а также увеличение ее продолжительности (при заболеваниях, приводящих к уменьшению продолжительности жизни: системной склеродермии, системной красной волчанки и др.).**

Следует отметить, что практически все АИЗ – хронические заболевания, чаще всего неуклонно прогрессирующие или с циклическим течением, и не могут быть излечены. При этом такие широко распространенные АИЗ, как ревматоидный артрит, рассеянный склероз и некоторые другие, не уменьшают продолжительность жизни больного, хотя неизбежно приводят к инвалидизации большинства больных. Именно поэтому основным положением стратегии лечения АИЗ является обеспечение достаточно высокого КАЧЕСТВА ЖИЗНИ БОЛЬНОГО [10]. Улучшение и сохранение качества жизни больного – универсальная парадигма, распространяющаяся на весь спектр аутоиммунных заболеваний. Для более узкого круга АИЗ (системная склеродермия, системная красная волчанка и др.), при которых уменьшается продолжительность жизни пациентов, актуальной задачей является повышение показателей общей выживаемости популяции.

В зарубежной и отечественной периодической печати приведено много различных толкований термина «качество жизни», поэтому целесообразно подчеркнуть, что в рамках предложенной нами концепции используется строго научное определение, являющееся производным от дефиниции «здоровье», предложенной экспертами ВОЗ. Итак, **качество жизни** – интегральная характеристика физического, психического/эмоционального и социального

функционирования больного, основанная на его субъективном восприятии [3]. Существует стандартный набор методов изучения качества жизни больного с учетом специфики заболевания.

Постулирование данной парадигмы позволяет выбрать ключевые критерии оценки эффективности ВДТ с ТСКК при аутоиммунных заболеваниях. Наряду с традиционными лабораторными и инструментальными тестами, характеризующими изменения в течении патологического процесса на фоне терапии, к таковым следует отнести параметры качества жизни больного, отражающие сложный комплекс физических, психических и социальных детерминант, свойственных конкретному индивидууму, а также показатели общей выживаемости для определенной группы больных с АИЗ. Модель первого положения концепции представлена на рис. 2.

СОДЕРЖАНИЕ МЕТОДА ТРАНСПЛАНТАЦИИ СТВОЛОВЫХ КРОВЕТВОРНЫХ КЛЕТОК ПРИ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Основная патогенетическая задача ВДТ с ТСКК при АИЗ – эрадикация пула аутореактивных лимфоцитов и их предшественников – может быть достигнута разными способами в зависимости от избранного варианта терапии. Основные программы ВДТ с ТСКК при аутоиммунных заболеваниях представлены на рис. 3.

Миело/иммуноаблативная терапия с АлТСКК – проведение кондиционирования мегадозами цитостатических препаратов с последующей АлТСКК, репрограммированием кроветворной и иммунной систем реципиента.



- Миело/иммуноаблативная терапия + АлТСКК
- Миело/иммуноаблативная терапия + АуТСКК
- Немиелоаблативная/иммуноаблативная терапия + АлТСКК
- Немиелоаблативная/иммуноаблативная терапия + КСФ
- Немиелоаблативная/иммуносупрессивная терапия + заготовка СКК

Рис. 3. Основные варианты ВДТ с ТСКК при аутоиммунных заболеваниях

- Быстропрогрессирующее течение заболевания
- Первичная резистентность к традиционным методам терапии
- Выход заболевания «из-под контроля традиционных методов лечения»
- Высокая вероятность ранней инвалидизации больного

Рис. 4. Показания к проведению ВДТ с ТСКК при аутоиммунных заболеваниях

Миело/иммуноаблативная терапия с АуТСКК – проведение кондиционирования мегадозами цитостатических препаратов с последующей АуТСКК, реконструкцией кроветворной и репрограммированием иммунной системы реципиента.

Немиелоаблативная/иммуноаблативная терапия с АлТСКК – проведение кондиционирования мегадозами цитостатических препаратов с последующей АлТСКК, реконструкцией кроветворной и репрограммированием иммунной системы реципиента.

Немиелоаблативная/иммуноаблативная терапия + КСФ – применение мегадоз цитостатических препаратов без последующей ТСКК с реконструкцией кроветворной и иммунной систем реципиента с применением колониестимулирующих факторов (КСФ).

Немиелоаблативная/иммуносупрессивная терапия с заготовкой СКК – проведение интенсивной терапии цитостатическими препаратами в комбинации с КСФ для забора СКК с последующей отсеченной аутологичной трансплантацией.

ОСНОВНЫЕ ПОКАЗАНИЯ К ПРОВЕДЕНИЮ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СТВОЛОВЫХ КРОВЕТВОРНЫХ КЛЕТОК ПРИ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Окончательный ответ на вопрос об абсолютных и относительных показаниях к проведению ВДТ с ТСКК при АИЗ будет дан после завершения многоцентровых рандомизированных исследований, посвященных данной проблеме. Тем не менее общие показания к применению метода могут быть сформулированы сегодня (рис. 4).

Очевидно, что ВДТ с ТСКК предназначена в первую очередь для лечения больных с органонеспецифическими аутоиммунными заболеваниями, харак-

теризующимися агрессивным течением и первичной или вторичной резистентностью к традиционным методам противовоспалительной и иммуносупрессивной терапии. Для этой группы АИЗ ВДТ является единственным видом лечения, позволяющим добиться ремиссии в течении заболевания. ВДТ также можно рассматривать как метод выбора при заболеваниях, неизбежно приводящих к тяжелой инвалидизации больного, таких, например, как рассеянный склероз.

КОГДА ПРОВОДИТЬ ТРАНСПЛАНТАЦИЮ СТВОЛОВЫХ КРОВЕТВОРНЫХ КЛЕТОК ПРИ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ?

Это один из важнейших и широко обсуждаемых в международном медицинском сообществе вопросов. Общепринятой точки зрения нет. В рамках предложенной нами концепции выделено 4 вида трансплантаций в зависимости от целей операции, времени ее проведения, характера патологического процесса и степени инвалидизации больного в момент проведения трансплантации. Классификация видов ТСКК, применяемых при АИЗ, представлена на рис. 5.

Ранняя трансплантация

Цели

А. Патогенетическая – предотвратить развитие необратимых изменений в органах и тканях на этапе иммуновоспалительного процесса.

Б. Конечная – сохранить качество жизни больного, предупредить его инвалидизацию.

Время выполнения операции – в дебюте заболевания при наличии неблагоприятных прогностических факторов или тяжелой инвалидизации больного.

- Ранняя трансплантация
- Этапная трансплантация
- Трансплантация отчаяния
- Отсроченная трансплантация

Рис. 5. Виды трансплантации СКК при аутоиммунных заболеваниях

Этапная трансплантация

Цели

А. Патогенетическая – остановить прогрессирование заболевания на фоне самоподдерживающегося иммуновоспалительного процесса, очагов необратимых изменений и частично утраченных функций, предотвратить появление новых очагов поражения.

Б. Конечная – улучшить качество жизни больного и сохранить его на максимально возможном уровне, предотвратить углубление инвалидизации пациента.

Время выполнения операции – при выходе заболевания «из-под контроля традиционных методов лечения».

Трансплантация отчаяния

Цели

А. Патогенетическая – остановить прогрессирование заболевания на фоне большого количества очагов необратимых изменений и существенно нарушенных функций, предотвратить появление новых очагов поражения.

Б. Конечная – сохранить качество жизни больного на максимально возможном уровне, предотвратить формирование критической инвалидизации пациента.

Время выполнения операции – в далеко зашедшей стадии заболевания при высокой активности иммуновоспалительного процесса и быстром прогрессировании инвалидизации больного.

Примечание. Вопрос о проведении трансплантации отчаяния является сложной профессиональной и этической проблемой, для его решения требуются глубокий анализ клинических, психологических и юридических аспектов, взвешенное и обоснованное обсуждение с участием врачей, больного и членов его семьи.

Отсроченная трансплантация

Цель – заготовка СКК для хранения и последующего их применения на этапе выхода патологическо-

го процесса «из-под контроля традиционных методов лечения» (вторичная химиорезистентность) или по иным показаниям.

Время заготовки СКК – в ранней стадии заболевания.

Примечание. Необходим гибкий подход, ориентированный на индивидуальные особенности течения патологического процесса у конкретного больного.

МЕТОДОЛОГИЯ ПРОВЕДЕНИЯ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СТВОЛОВЫХ КРОВЕТВОРНЫХ КЛЕТОК ПРИ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Схема проведения ТСКК при АИЗ традиционна, различия состоят только в проведении Т-деплеции *in vitro* или *in vivo*. Обсуждается также возможность применения различных режимов кондиционирования, однако убедительных данных о преимуществах какого-либо из них нет. Схема проведения ВДТ с ТСКК представлена на рис. 6.

АЛГОРИТМ ВЫСОКОДОЗНОЙ ТЕРАПИИ С ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ СТВОЛОВЫХ КРОВЕТВОРНЫХ КЛЕТОК ПРИ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Алгоритм ВДТ с ТСКК предполагает проведение её в три этапа, содержание которых может изменяться в зависимости от вида заболевания. Содержание алгоритма представлено на рис. 7.

Основная задача I этапа ВДТ с ТСКК – остановка или замедление прогрессирования иммуновоспалительного процесса. Реализация этой задачи обеспечивается применением высокодозной комбинированной химиотерапии в сочетании с общим облучением тела или без него. На II и III этапах в различные сро-

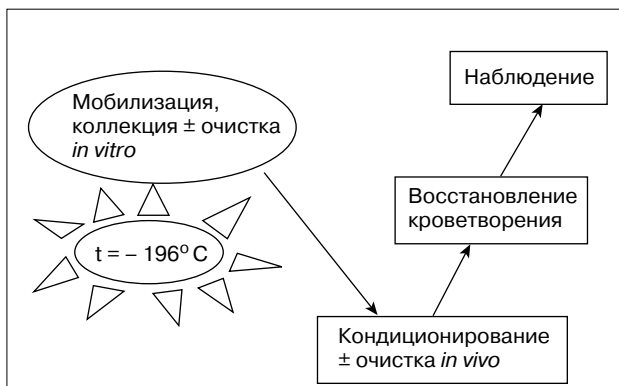
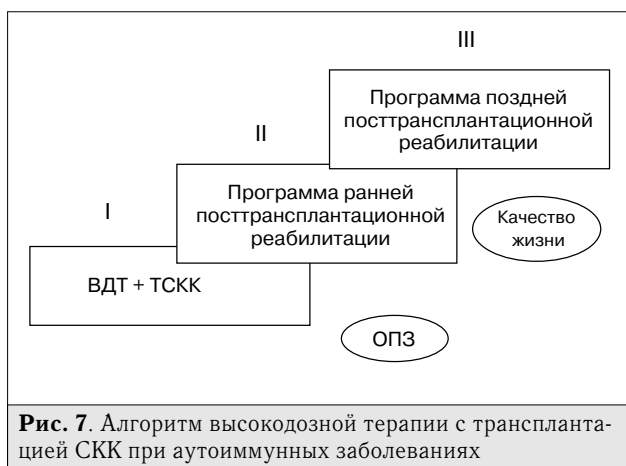


Рис. 6. Схема проведения высокодозной терапии с трансплантацией СКК при аутоиммунных заболеваниях



ки после операции решают вопросы ранней и поздней посттрансплантационной реабилитации, заключающейся в проведении широкого круга мероприятий по восстановлению физических, психических/эмоциональных и социальных функций больного. Программы реабилитации разрабатывают с учетом индивидуальных особенностей пациента, опираясь как на стандартные физикальные и лабораторно-инструментальные параметры, так и на показатели, характеризующие качество жизни больного, которые определяют с помощью специальных опросников.

ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ КОНЦЕПЦИИ КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

В настоящее время в ряде стран Европы и Северной Америки проводят клинические исследования с целью изучения эффективности ВДТ с ТСКК при АИЗ: рассеянном склерозе, системной склеродермии, ревматоидном артрите, системной красной волчанке и др. Большинство рандомизированных исследований, посвященных изучению этой проблемы, еще не завершены. Тем не менее полученные предварительные данные и результаты экспериментальных исследований позволяют наметить план ряда будущих исследований. Наиболее перспективные направления развития концепции клеточной терапии АИЗ представлены на рис. 8.

Для группы АИЗ, неизбежно приводящих к тяжелой инвалидизации больных (рассеянный склероз, системная склеродермия и др.), одной из многообещающих стратегий является проведение ранней ТСКК с целью обеспечения контроля за иммуновоспалительным процессом на этапе, когда отсутствуют необратимые изменения в тканях и органах. Такой подход перспективен в отношении предотвращения инвалидизации больного.

Большой интерес вызывает отсроченная транс-

- ❑ Ранняя трансплантация стволовых кроветворных клеток
- ❑ Отсроченная трансплантация стволовых кроветворных клеток
- ❑ Немиелоаблативная ВДТ + АуТСКК
- ❑ Высокодозная иммуноаблативная терапия (ВДИТ) + КСФ
- ❑ ВДТ + ТСКК + антицитокины
- ❑ ВДТ + ТСКК + интерферон + копаксон

Рис. 8. Перспективы развития концепции клеточной терапии аутоиммунных заболеваний

плантация, позволяющая в дебюте заболевания заготовить СКК и таким образом обеспечить возможность применить эффективный резервный метод терапии в случае выхода заболевания из-под контроля традиционных способов лечения или при решении интенсифицировать терапию по иным показаниям.

Различные модификации АлТСКК, несомненно, являются наиболее радикальными методами терапии АИЗ, потенциально способными привести к полному излечению больного, хотя реализация больших терапевтических возможностей АлТСКК сдерживается высокой летальностью, связанной с трансплантацией.

Весьма перспективна технология ВДИТ + КСФ. Позволяя добиться выраженного иммуноаблативного эффекта, вполне сравнимого с эффектом ВДТ с АуТСКК, этот метод лишен ее известных недостатков, затрудняющих выполнение трансплантации.

В ближайшем будущем в терапии АИЗ, возможно, будут использованы комбинации ВДТ+ТСКК с моноклональными антителами, антицитокиновыми препаратами, интерфероном (рассеянный склероз) и др.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оригинальная концепция клеточной терапии аутоиммунных заболеваний открывает большие перспективы для интеграции специалистов, занимающихся разработкой новых методов лечения аутоиммунных заболеваний, определяет основные направления клинических исследований в данной области, соединяет преимущества новейших лечебных технологий с прекрасным девизом отечественной терапевтической школы, сформулированным С.П. Боткиным, – «лечить не болезнь, но больного».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Новик А.А. Трансплантация стволовых кроветворных клеток при аутоиммунных заболеваниях // Вестн. Рос. военно-мед. акад. – 2002. – Т. 7, № 1. – С.98–102.
2. Новик А.А., Богданов А.Н. Принципы трансплантации костного мозга и стволовых клеток периферической крови. – СПб: Военно-медицинская академия, 2001.
3. Новик А.А., Ионова Т.И., Кайнд П. Концепция исследования качества жизни в медицине. – СПб: ЭЛБИ, 1999. – 140 с.
4. Clinical and Molecular Aspects of Autoimmune Diseases / Eds. J.M. Cruse, R.E. Lewis – Basel – Sydney: Karger, 1992. – 258 p.
5. Connors J.M., Reece D., Diehl V. et al. Hodgkin's lymphoma: New approaches to treatment // Hematology. – 1998. – P. 274–295.
6. Euler H.H., Marmont A.M., Bacigalupo A. et al. Early recurrence of persistence of autoimmune diseases after unmanipulated autologous stem cell transplantation // Blood. – 1996. – Vol. 88, N 11. – P. 3621–3625.
7. Gualandi F., Bacigalupo A., Lint M.T. et al. Relapsing/refractory Evans-syndrome treated with reduced intensity allogeneic HLA-identical bone marrow transplantation // Bone Marrow Transplantation. – 2002. – Vol. 29, Suppl. 2 – P.14.
8. Hematology: Basic principles and practice. – 3rd ed. / Ed. Hoffman. – New York: Churcill Livingston, 2000. – 2584 p.
9. Saccardi R., Mancardi G., Bacigalupo A. et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in secondary progressive MS; clinical, MRI and laboratory findings. // Bone Marrow Transplantation. – 2002. – Vol. 29, Suppl. 2. – P.13.
10. Shevchenko Y., Novik A., Ionova T. et al. Quality of Life as a New Paradigm to Assess Outcomes of High Dose Therapy and Autologous Stem Cell Transplantation in Multiple Sclerosis Patients // Hematol. J.– 2003.– Vol.4, Suppl. 2 – P. 78.
11. Snowden J., Moore J., Passweg S. et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in rheumatoid arthritis (RA): a report from the EBMT and IBMTR // Bone Marrow Transplantation.–2002.–Vol. 29, Suppl. 2.– P.14.
12. Sullivan K.M. Long term follow-up and quality of life after hematopoetic stem cell transplantation // J. Rheumatol. – 1997. – Vol. 48, Suppl. – P. 46–52.
13. Sullivan K.M., Nelson J.L., Arnason B.G.W. et al. Evolving role of hematopoetic stem cell transplantation in autoimmune disease // Hematology. – 1998. – P. 198–214.
14. Tyndal A., Black C., Fince J. et al. Treatment of systemic sclerosis with autologous haemopoetic stem cell transplantation // Lancet. – 1997. – Vol. 349. – P. 254.
15. Zhao X., Fu Y., Peng X. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of systemic lupus erythematosus // Bone Marrow Transplantation. – 2002. – Vol. 29, Suppl. 2. – P. 15.

Этические проблемы использования стволовых клеток

Ю. М. Лопухин, С.А. Гусев

Научно-исследовательский институт физико-химической медицины Минздрава России

Этические проблемы, возникающие при использовании стволовых клеток, имеют ряд особенностей. В обычной клинической практике этические коллизии возникают, как правило, между двумя субъектами – пациентом и врачом. В случае же применения стволовых клеток к ним присоединяется третья сторона – донор этих клеток. Проблемы получения стволовых клеток, их культивирования и трансплантации составляют самостоятельный пул сложных этических проблем.

Получение стволовых клеток с помощью большинства известных способов сопровождается деструктивными действиями: разрушением оплодотворенной яйцеклетки или эмбриона на ранней стадии развития, искусственным прерыванием беременности и т.д. Острота ситуации обусловлена тем, что в большинстве стран, особенно католических, такие вмешательства приравниваются к убийству, антигуманным действиям, поэтому считаются недопустимыми. Эмбрионы, находящиеся на любой стадии развития, рассматриваются в этих странах, как, впрочем, и в государствах с иной религиозной ориентацией, как потенциальное человеческое существо [1,2].

Более того, такая же точка зрения представлена и в международных документах, в которых зафиксированы права человека: «Всеобщей декларации прав человека» (1948), «Международной конвенции гражданских и политических прав» (1966). «Каждый человек имеет право на уважение своей жизни. Это право должно быть защищено законом на протяжении всей жизни от момента зарождения» (п.4 «Американской конвенции по правам человека», 1969). «Европейская конвенция по защите прав и достоинств человека в связи с достижениями биологии и медицины» (1997, ст. 8) «запрещает создание эмбрионов в исследовательских целях» [1,2]. Между тем значение проблемы использования стволовых клеток чрезвычайно велико.

Ежегодно миллионы людей страдают от дегенеративных инкурабельных заболеваний головного мозга, сердца, печени, почек, поджелудочной железы, сетчатки глаза, мышечной дистрофии и умирают от них (см. таблицу).

Ж. Бернар, первый президент *Comite Consultatif National d'Ethique* во Франции, реконструировал историю развития биомедицины и открытий в этой области начиная с 1930 г. и до настоящего времени. Он говорит о двух революциях: терапевтической и биологической [3].

После тысячелетий бессилия первая революция, благодаря которой были открыты сульфаниламидные препараты (1937) и пенициллин (1946), наделила человечество «властью побеждать болезни, долгое время бывшие смертельными, такие как туберкулез, сифилис, серьезные заражения крови, воспаления эндокринных желез, биохимические расстройства, лежащие в основе душевных заболеваний».

Вторая революция произошла совсем недавно: она началась с открытия генетического кода и создания так называемой «геномной медицины». После успеха Я. Вилмута, клонировавшего в 1997 г. живое существо – овцу Долли [5], и работ Д. Томпсона (1998), доказавшего возможность получения стволовых клеток из бластоцист с последующим культивированием плюрипотентных клеточных линий [4], у человечества, наконец, появилась реальная надежда на возможность лечения дегенеративных заболеваний или, как минимум, уменьшения страданий пациентов путем трансплантации стволовых клеток.

В апреле 2003 г. в Брюсселе под эгидой Европейского союза прошла одна из наиболее представительных конференций (с участием более 600 ученых), посвященная итогам и перспективам развития проблемы использования стволовых клеток и терапевтического клонирования [6]. Участники конференции отметили, что за последние годы число частных и государственных компаний, занимающихся проблемой применения стволовых клеток и созданием банков клеток, уменьшилось с 38 до «менее дюжины». Это объясняется несколькими причинами. Не оправдались коммерческие планы компаний. Потребность в стволовых клетках оказалась крайне низкой. В свою очередь это обусловлено главным образом неопределенными и неубедительными результатами клинических наблюдений. Во многих случа-

Основные дегенеративные заболевания человека

Болезни ЦНС	Болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, рассеянный склероз, посттравматические заболевания, инсульты, травматические заболевания спинного мозга
Болезни сердца	Инфаркт миокарда, постинфарктные осложнения, врожденные пороки сердца
Болезни поджелудочной железы	Диабет (1-го и 2-го типов), хронический панкреатит
Болезни костей и суставов	Остеоартрит, остеопороз
Болезни крови и иммунной системы	Иммунодефицит, лейкемия, врожденные болезни крови
Болезни печени	Гепатиты, циррозы
Травматические болезни	Ожоги
Болезни глаз	Макулярная дистрофия, атрофия сетчатки
Болезни мышечной системы	Мышечная дистрофия, детский церебральный паралич

ях, по мнению экспертов, не публикуются данные об отрицательных последствиях пересадок стволовых клеток: образовании тератом или опухолей.

Определилась настоятельная необходимость в дополнительных теоретических и экспериментальных исследованиях с использованием современных методов маркировки и идентификации стволовых клеток, включая их генетический и протеомный анализ. Примерно к таким же выводам пришли и уче-

ные, принимавшие участие в конференции по стволовым клеткам, проведенной в мае 2003 г. в нашей стране по инициативе комиссии РАМН, возглавляемой В.Н. Ярыгиным.

В настоящее время известен ряд источников получения стволовых клеток: костный мозг, пуповинная кровь, кожа, гонады (рис. 1). Большое внимание уделяется так называемым лишним бластоцистам, или по тем или иным причинам не использованным

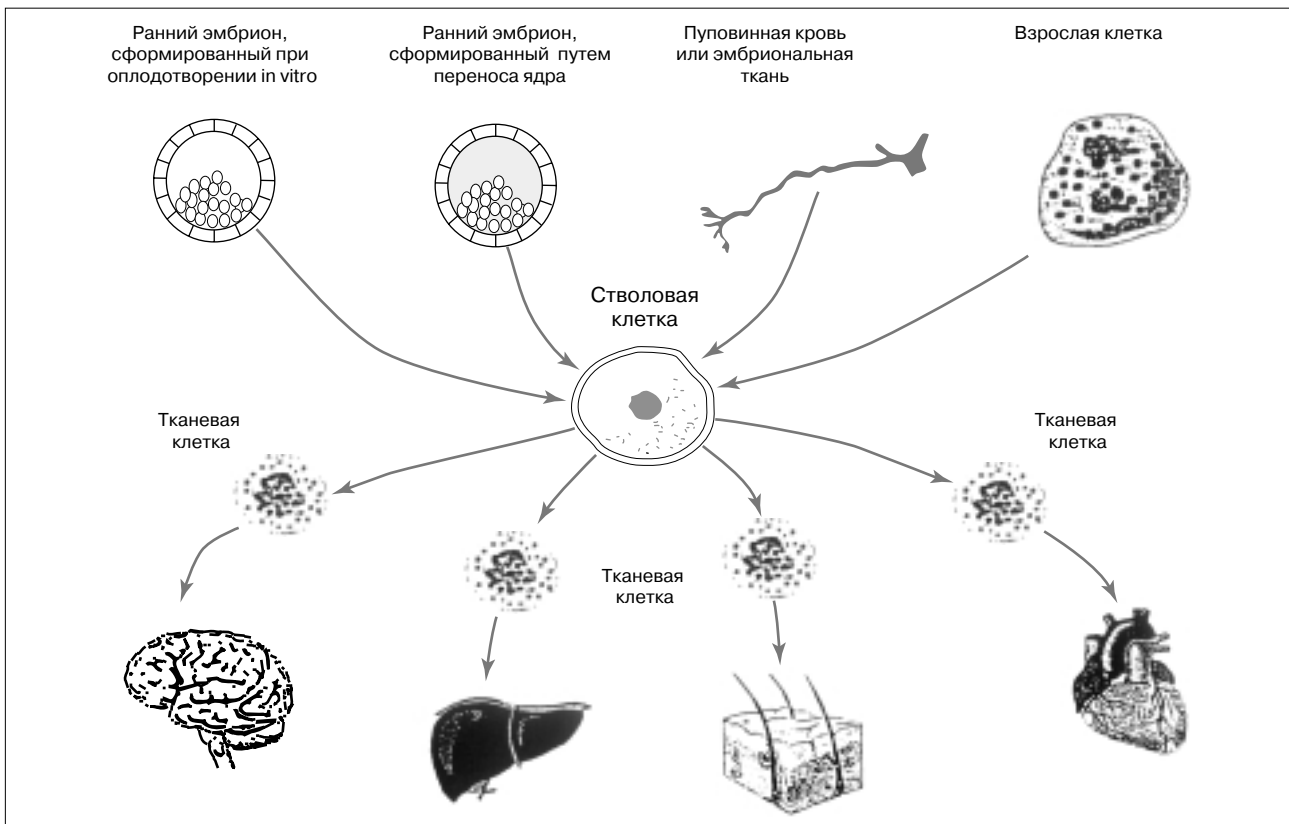


Рис. 1. Получение и дифференцировка стволовых клеток

бластоцистам, приготовленным изначально для целей экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Выдвигается ряд обязательных международных этических правил, которые нужно соблюдать при использовании таких бластоцист. В принципе они не сложны и вполне приемлемы. Прежде всего, необходимо свободное информированное согласие супругов или только матери на использование «лишнего» бластоциста. Требуется также официальное одобрение и утверждение исследовательского протокола национальным или ведомственным этическим комитетом либо административным органом. Особо подчеркивается необходимость полностью исключить продажу или покупку зародыша, что на самом деле очень важно, во избежание эксплуатации женщины, унижения ее достоинства, обмана путем псевдодиагностики и т.п. Требуется также сохранять анонимность доноров стволовых клеток. Данные о генетических «родителях» стволовых клеток не должны знать ни донор, ни реципиент. Важными моментами являются доступность результатов исследования, открытая и полная публикация установленных данных. Стволовые клетки, полученные таким путем, являются аллогенными по отношению к неродственному реципиенту, что в конечном счете обрекает эти клетки на гибель, хотя современная иммуносупрессорная терапия позволяет продлить жизнь таких генетически чужеродных клеток на неопределенно долгий срок. Неясной остается проблема изменения свойств эмбриональных стволовых клеток при их длительном культивировании.

Однако главное в другом: в соответствии с международными нормами и приказом МЗ РФ № 301 от 28.12.93 г. «лишние» бластоцисты должны сохраняться некоторое время в замороженном виде, а затем непременно уничтожены. В 6 странах приняты законы, разрешающие использование «лишних» эмбрионов в исследовательских целях. К ним относятся США (2001), Великобритания (2001), Финляндия (1993), Греция (2002), Голландия (2002) и Швеция (1991). В 5 странах полностью запрещено использование бластоцист: в Австрии (1992), Дании (1992), Франции (1994), Ирландии (1983), Испании (1988). В большинстве других европейских стран, в частности в Италии, Португалии, России, по этому вопросу нет законов. В Германии разрешен ввоз эмбриональных стволовых клеток.

Особое значение как в научном, так и в практическом плане придают стволовым клеткам, полученным по классической методике Я. Вилмута. Методика предусматривает перенос ядра соматической клетки одного индивидуума в лишенный ядра ооцит другого с последующим выращиваем зиготы в искусственной среде до стадии бластоцисты, содержащей полипотентные стволовые клетки. Эти клетки генетически тождественны клеткам донора ядра сомати-

ческой клетки и, таким образом, являются аутологичными по отношению к нему.

Описанная методика практически лишена серьезных этических ограничений, кроме опасности тайного применения полученных бластоцист для клонирования целого существа, что запрещено во всех странах мира и отнесено к категории тяжких преступлений. Как показывают результаты экспериментов на животных, яйцеклетку, вероятно, можно извлечь из яичника свежего трупа, что избавит от необходимости получения информированного согласия от донора яйцеклетки. Возникает необходимость в разработке достоверных тестов для определения жизнеспособности трупного ооцита и наличия в цитоплазме факторов роста, необходимых для развития эмбриона. Такой способ получения линии аутологичных эмбриональных стволовых клеток, разумеется, будет дорогим и доступным только при лечении отдельных пациентов. Вместе с тем его можно рассматривать в качестве идеальной модели для изучения механизма репрограммирования генома соматической клетки в цитоплазме ооцита. В конечном счете репрограммирование соматических клеток окажется идеальным решением проблемы получения аутологичных полипотентных клеток и станет реальным методом лечения большого числа безнадежных больных с дегенеративными заболеваниями. Это, несомненно, будет величайшим научным событием XXI века – века генетики.

Обсуждая другие источники получения стволовых клеток и этические проблемы их применения, следует обратить внимание на следующие моменты. При использовании плодов, особенно полученных при поздних абортах, для получения эмбриональных стволовых или прогениторных клеток нужно получить информированное согласие женщины на использование абортивного материала и одобрение Комитетом по биоэтике программы научного или клинического исследования. В этических правилах особо подчеркивается необходимость не допускать коммерциализации таких исследований. Это необходимо прежде всего для того, чтобы избежать психологического давления на мать (с помощью денежного подкупа или путем ложной оценки состояния плода) при получении ее согласия на прерывание беременности.

Получение стволовых клеток из таких источников, как пуповинная кровь, кожа или костный мозг, не нуждается в каких-либо особых этических ограничениях. Европейский союз в 2003 г. определил 5 принципов, которым необходимо следовать при испытании стволовых клеток в клинике:

- принцип уважения достоинства человека;
- принцип индивидуальной автономии (информированное согласие, уважение частной жизни, конфиденциальность персональных данных);

- принцип справедливости и пользы (в частности, улучшение и защита здоровья);
- принцип свободы исследований (в согласии с другими фундаментальными принципами);
- принцип пропорциональности (необходимость применения минимального набора методов исследования, необходимых для достижения цели).

Кроме того, выделены 3 правила, которые необходимо соблюдать в клинических исследованиях:

- свободное информированное согласие пациента;
- объективная оценка соотношения риск/польза;
- защита здоровья пациента, вовлеченного в клинические исследования.

Правильная оценка соотношения риск/польза имеет решающее значение. Проблема безопасности включает не только тестирование клеточного материала на наличие вирусов, бактерий и токсинов, особую важность она приобретает при трансплантации генетически модифицированных клеток. Необходимо предостеречь этические комитеты от преувеличения ожидаемой пользы от трансплантации стволовых клеток. Что касается защиты здоровья пациентов, вовлеченных в клинические исследования, в первую очередь необходимо свести к минимуму необратимые и потенциально опасные последствия. Там, где это возможно, следует предусмотреть меры для обратного развития осложнений.

В задачи данной работы не входило проведение анализа результатов клинических исследований с использованием стволовых клеток в нашей стране. Учитывая небольшое количество наблюдений, скрытый характер многих исследований, основанных на коммерции, глубоко проникшей в так называемую фетальную терапию, такой анализ представляется практически невозможным.

Можно лишь отметить очень высокую активность некоторых хирургов, особенно если сравнить ее с ситуацией на Западе. Так, за 10 лет в западных странах, включая Кубу, Мексику и США, было произведено 200 операций без каких-либо удовлетворительных результатов. В то же время только за последние 3 года в нашей стране было выполнено 20 таких операций. Создается впечатление, что хирурги недостаточно серьезно относятся к пересадкам в полость черепа мозговой ткани, без серьезного и глубокого анализа и обсуждения результатов.

В заключение следует отметить следующее. Видимо, нужно усовершенствовать законы, в частности касающиеся использования «лишних» бластоцист при ЭКО. Необходимо также разрешить опыты по терапевтическому клонированию, главным образом для изучения механизма репрограммирования генома соматической клетки под влиянием факторов цитоплазмы ооцита.

Особую тревогу вызывает коммерциализация клеточной терапии, которая, как это нетрудно понять, толкает некоторых исследователей на выполнение необоснованных операций, создание дорогих клеточных препаратов с грубым нарушением общепринятых этических норм. Этический комитет РАМН, в который входят выдающиеся ученые страны, готов регулярно и внимательно рассматривать проекты каждого исследования, посвященного стволовым клеткам, привлекая к рецензированию, если будет необходимо, независимых специалистов из других ведомств и даже стран с последующей передачей соответствующих документов в комиссию при МЗ РФ для окончательного решения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Биомедицинская этика : Вып. ЦЦП / Под ред. В.И. Покровского и Ю.М. Лопухина. – М.: Медицина, 1997, 1999, 2002.
2. Лопухин Ю.М. Биоэтика. Избранные статьи и доклады (1993–2003). – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. – 125 с.
3. Sgrecca E., Tambone V. Bioethica. – 2001. – 413 с.
4. Thomson J.A., Itskovitz-Eldor J., Shapiro S.S. et al. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts [published erratum appears in Science 1998 Dec 4; 282(5395): 1827 // Science. – 1998. – Vol. 282. – P. 1145–1147.
5. Velmut I., Schnicka A.E., McWhir J. et al. Viable offspring derived from fetal and adult mammalian cells // Nature. – 1997. – Vol. 385. – P. 810–813.
6. Commission of the European Communities. Report on Human Embryonic Stem Cell Research. – Brussels, 3, 4, 2003.

Новые горизонты применения макролидов при инфекциях дыхательных путей

А.И. Синопальников

Кафедра пульмонологии с курсом фтизиатрии
Государственного института усовершенствования врачей МО РФ, Москва

На проходившем 30 апреля – 5 мая 2004 г. в Праге 14-м конгрессе *Европейского общества клинической микробиологии и инфекционных заболеваний (ЕССМID)* особый интерес вызвал симпозиум «*Макролиды и модуляция воспаления при инфекциях дыхательных путей*». Несмотря на едва ли не повсеместный рост устойчивости *Streptococcus pneumoniae* к макролидам, эти антибиотики (в том числе азалиды) остаются одними из наиболее высокоэффективных и безопасных препаратов, применяемых при химиотерапии инфекций дыхательных путей. Данный симпозиум явился попыткой разрешить своеобразный «парадокс макролидов», состоящий в несоответствии активности антибиотиков *in vivo* и *in vitro*.

G.W.AMSDEN (США)

В настоящее время имеются многочисленные свидетельства благоприятных эффектов макролидов при лечении инфекций дыхательных путей, прежде всего *внебольничной пневмонии* (ВП). Это и уменьшение продолжительности госпитального этапа лечения, и снижение летальности, в том числе среди пациентов с пневмококковой ВП, осложненной вторичной бактериемией, и уменьшение прямых затрат на проведение антимикробной химиотерапии.

Так, в исследовании, проведенном J. Trowbridge и соавт. (2002), при ретроспективном анализе исходов ВП у 450 больных в зависимости от характера антимикробной химиотерапии (цефалоспорины III поколения + макролиды, респираторные фторхинолоны, азитромицин, цефалоспорины II и III поколения, β -лактамы / ингибиторы β -лактамаз) установлено, что применение азитромицина, макролидов в комбинации с цефалоспорины III поколения или респираторных фторхинолонов приводит к уменьшению длительности госпитального лечения на 2,3 – 5 дней по сравнению с альтернативными методами терапии.

В ставшем классическим исследовании, выполненном Р.Р. Gleason и соавт. (1999), ретроспективно оценивали результативность различных направлений лечения 12 945 больных, госпитализированных по поводу ВП. При этом было установлено, что летальность в течение 30 сут от момента госпитализации оказалась наиболее высокой в группе пациентов, которым проводили монотерапию цефалоспорины III поколения, – 14,9%, в то время как в группах больных, получавших цефалоспорины II поколения + макролиды, цефалоспорины III поколения + макролиды или фторхинолоны, она была достоверно ниже – 8,4; 9,1 и 10,6% соответственно.

По данным J. Martinez и соавт. (2003), при лечении пациентов пневмококковой ВП, осложненной вторичной бактериемией, наиболее низкой летальности удается добиться при проведении комбинированной терапии – β -лактамы + макролиды.

Схожие закономерности установлены R.V. Brown и соавт. (2003), которые проанализировали исходы ВП у 44 814 больных: при монотерапии макролидами отмечается более низкая летальность – 2,2%, чем при лечении другими антибиотиками (цефтриаксон, другие цефалоспорины, фторхинолоны, пенициллины) – $\geq 5\%$. Назначение же макролидов в комбинации с цефтриаксоном приводит к снижению риска летального исхода на 30–60% по сравнению с монотерапией β -лактамами или фторхинолонами. Подобная комбинация сопровождается также уменьшением продолжительности госпитального этапа лечения (на 0,62 – 1,52 дня; $p < 0,005$) и снижением прямых затрат на лечение (на \$1800 – 3400; $p < 0,005$) по сравнению с альтернативными направлениями терапии.

Для объяснения столь значительного превосходства макролидов, назначаемых в рамках монотерапии или комбинированной терапии, над другими препаратами, применяемыми при антимикробной химиотерапии у больных ВП, следует, очевидно, учитывать данные о неантибактериальной (противо-

воспалительной или иммуномодулирующей) активности макролидных антибиотиков.

В начале 80-х годов прошлого столетия в Японии для лечения больных с *диффузным панбронхиолитом* (ДПБ) стали с успехом применять эритромицин в малых дозах (400–600 мг/сут) в течение длительного (несколько месяцев) периода времени. Дальнейшие наблюдения показали, что в отсутствие доказательств инфекционного происхождения ДПБ низкодозная терапия эритромицином позволяет добиться удовлетворительного контроля над течением заболевания (5-летняя выживаемость более 90%). Дополнительным аргументом в пользу гипотезы о неинфекционной природе ДПБ и неантибактериальной (противовоспалительной) активности макролида в малых дозах явилось отсутствие сколько-нибудь заметного терапевтического эффекта фторхинолонов при этом заболевании.

Как было установлено впоследствии, все 14- и 15-членные макролиды демонстрировали высокую эффективность при лечении больных ДПБ, что объяснялось снижением бронхиальной секреции вследствие блокады транспортных каналов для Cl^- и H_2O , супрессией IL-8, TNF α и других провоспалительных цитокинов, индукцией апоптоза.

Так, в частности, в эксперименте на здоровых добровольцах, принимавших Сумамед (азитромицин) в дозе 500 мг/сут в течение 3 дней, удалось продемонстрировать уникальное бифазное действие препарата [Culic O., 2002]. Первая фаза иммуномодулирующего действия азитромицина состоит в стимуляции дегрануляции нейтрофилов и оксидативного взрыва, что оптимизирует функционирование защитных механизмов человека. По достижении эрадикации бактерий отмечаются уменьшение продукции IL-8 и стимуляция апоптоза нейтрофилов, что способно минимизировать выраженность воспалительной реакции (вторая фаза действия азитромицина).

Таким образом, несмотря на повышение устойчивости к макролидам *S. pneumoniae* – основного респираторного патогена – в настоящее время имеются многочисленные доказательства их высокой эффективности, особенно у больных ВП (сокращение сроков госпитализации, снижение летальности, уменьшение прямых затрат на лечение). При этом многообразии саногенетических эффектов макролидов при лечении *инфекций дыхательных путей* (ИДП), по-видимому, не следует объяснять только их антибактериальной активностью. В немалой степени это может быть следствием иммуномодулирующего действия макролидных антибиотиков, удачно «дополняющего» неспецифическую противомикробную защиту макроорганизма.

O.CULIC (ХОРВАТИЯ)

При объяснении уникальной терапевтической эффективности макролидов у больных ИДП, помимо собственно антибактериальной активности этих препаратов, следует учитывать их дополнительные воздействия на бактерии (снижение вирулентности, супрессия продукции токсических веществ бактериального происхождения, уменьшение образования биопленки, способность Сумамеда (азитромицина) в субингибирующих концентрациях уменьшать адгезию *Pseudomonas aeruginosa* к слизистой оболочке дыхательных путей), а также противовоспалительное или модулирующее воспаление действие.

Общеизвестно, что воспаление является высокоэффективным компонентом интегральной противомикробной защитной системы макроорганизма. Воспаление также рассматривают как центральное звено патогенеза широкого круга неинфекционных заболеваний. Потенциальные противовоспалительные или, что более правильно, модулирующие воспаление эффекты макролидов при заболеваниях дыхательных путей многообразны: воздействие на секрецию цитокинов/хемокинов; влияние на нейтрофилы – оксидативный взрыв, фагоцитоз, хемотаксис, усиление апоптоза, стимуляция дегрануляции; уменьшение трансэндотелиальной миграции нейтрофилов, эозинофилов, моноцитов; усиление мукоцилиарного клиренса; снижение секреции слизи бокаловидными клетками; уменьшение выраженности бронхиальной обструкции.

Клинической реализации способности макролидов модулировать воспалительную реакцию является доказанная терапевтическая эффективность препаратов при лечении ДПБ (эритромицин, азитромицин), бронхиальной астмы (эритромицин, рокситромицин), хронического синусита (рокситромицин, кларитромицин). Многообещающей представляется перспектива применения макролидов (азитромицин) в комплексной терапии коронарной болезни сердца.

Весьма существенными являются доказательства зависимости направленности иммуномодулирующего действия макролидов от дозы и (или) длительности назначения антибиотика. Так, в условиях *in vitro* при использовании азитромицина или кларитромицина в дозе 4 мкг/мл наблюдалось увеличение продукции IL-8 альвеолярными макрофагами, а в дозе 400 мкг/мл она отчетливо уменьшалась. Схожие закономерности удалось продемонстрировать и при применении рокситромицина *in vitro*: в дозе 50 мкг/мл препарат вызывал супрессию продукции IL-8 макрофагами и нейтрофилами, а в дозе 0,5 мкг/мл – увеличение продукции цитокина этими клетками. Диритромицин в небольших дозах оказывает прооксидантное действие, тогда как в высоких концентрациях является мощным антиоксидантом.

Однократный прием здоровыми добровольцами рокситромицина (300 мг) сопровождался повышением функциональной активности полиморфно-ядерных нейтрофилов (*ex vivo*), тогда как повторный прием препарата на протяжении 7 дней приводил к уменьшению продукции оксидантов этими клетками. В условиях *ex vivo* назначавшиеся в течение 7 дней эритромицин и рокситромицин вызывали увеличение продукции IL-1, IL-2 и TNF α клетками мышей, тогда как применение антибиотиков в течение 42 дней сопровождалось снижением уровней цитокинов. Важно также отметить, что макролиды обладают универсальным свойством стимулировать фагоцитоз и хемотаксис макрофагов.

Получены также доказательства иммуномодулирующего действия макролидов и у экспериментальных животных. Так, при зимозаниндуцированном перитоните у мышей применение макролидов в течение 28 дней сопровождалось отчетливым противовоспалительным действием, тогда как использование антибиотиков в течение 7 дней подобного эффекта не давало.

Установлено, что в условиях *in vitro* *Chlamydia pneumoniae* тормозит апоптоз нейтрофилов, и в связи с этим, учитывая выраженную антихламидийную активность макролидов, естественно предположить, что антибиотики ускоряют гибель этих клеток.

Таким образом, характеризуя макролиды и их роль в лечении внебольничных ИДП, нужно отметить следующее:

- современные макролиды обладают уникальными фармакокинетикой и фармакодинамикой, обеспечивающими их высокие внутриклеточные концентрации в фагоцитах (особенно азитромицин);
- несмотря на экстраординарную аккумуляцию макролидов в тканях и внутри клеток, они нетоксичны, что можно объяснить их однонаправленным действием с защитными механизмами макроорганизма;
- получены многочисленные доказательства неантибактериальной активности макролидов – их способности модулировать воспалительный процесс;
- длительный прием макролидов позволяет в наибольшей степени реализовать их противовоспалительное действие, которое с успехом может быть использовано при лечении таких заболеваний, как ДПБ, бронхиальная астма, муковисцидоз, облитерирующий бронхит, амилоидоз;

при остром инфекционном процессе благоприятное иммуномодулирующее действие макролидов дополняет их собственно антибактериальную активность, связываемую с блокадой синтеза белка бактериальной клеткой.

М. PARNHAM (ХОРВАТИЯ)

В выступлении были представлены результаты исследования по оценке влияния Сумамеда (азитро-

мицина) на функциональное состояние нейтрофилов человека. Предпосылками для проведения этого исследования послужили хорошо известные факты:

- макролиды, в первую очередь азитромицин, быстро и экстенсивно захватываются нейтрофильными гранулоцитами;
- в условиях *in vitro* продемонстрирована способность макролидов модулировать различные функции нейтрофилов;
- длительный прием макролидов пациентами с различными бронхолегочными заболеваниями (в патогенезе которых доминирует нейтрофильное воспаление) сопровождается отчетливым противовоспалительным действием антибиотиков.

При этом оставался открытым вопрос, оказывает ли воздействие на функциональное состояние нейтрофилов и циркулирующие провоспалительные медиаторы непродолжительный прием азитромицина? Для получения ответа на данный вопрос проведено исследование, в ходе которого 12 здоровых добровольцев (все мужчины) в течение 3 дней получали Сумамед (азитромицин) в суточной дозе 500 мг. При этом за 1 ч до приема первой дозы и спустя 2,5 и 24 ч, а также через 28 дней после приема последней дозы антибиотика у обследуемых брали кровь для определения активности ряда ферментов, медиаторов воспаления, цитокинов/хемокинов в нейтрофилах, лизате нейтрофилов, мазках и сыворотке крови.

Первоначальный эффект Сумамеда (азитромицина) состоял в быстром снижении энзиматической активности азурофильных гранул нейтрофилов, т. е. в стимуляции дегрануляции нейтрофилов, и соответствующем повышении энзиматической активности в сыворотке крови. Одновременно отмечалось и повышение стимулированного оксидативного ответа нейтрофилов. Эти эффекты сочетались с достижением высокой концентрации антибиотика в плазме крови и нейтрофилах. Вероятно, данная «острая» стимуляция функции лейкоцитов, уже находившая ранее подтверждение в ряде других исследований, способна повысить собственно антибактериальную активность азитромицина.

Отсроченное действие Сумамеда (азитромицина) спустя 28 дней после приема последней дозы проявлялось в снижении концентрации хемокинов и IL-6 в сыворотке крови, усилении апоптоза нейтрофилов. Важным представляется тот факт, что нейтрофилы, выделенные из крови в этот период, содержали определяемые концентрации антибиотика.

Таким образом, первая фаза иммуномодулирующего действия Сумамеда (азитромицина) состоит в стимуляции дегрануляции нейтрофилов и оксидативного взрыва, что оптимизирует функционирование защитных механизмов человека. По достижении первоначального терапевтического эффекта (например, эрадикации бактерий) отмечаются уменьшение

концентрации цитокинов/хемокинов и стимуляция апоптоза нейтрофилов, что способно минимизировать выраженность воспалительной реакции (вторая фаза действия азитромицина).

В более позднем клиническом исследовании установлено: схожий режим дозирования Сумамеда (азитромицина) у больных с хронической обструктивной болезнью легких сопровождается уменьшением числа циркулирующих лейкоцитов и снижением концентрации острофазовых белков, что является дополнительным подтверждением самостоятельной противовоспалительной активности антибиотика.

T.M.FILE (США)

ИДП – инфекционные заболевания, по поводу которых больные чаще всего обращаются за врачебной помощью, и одновременно наиболее часто устанавливаемое показание к назначению антимикробной химиотерапии. Острота проблемы повышается в связи с наблюдающимся в настоящее время расширением спектра возбудителей ИДП, в основном за счет так называемых атипичных возбудителей, едва ли не повсеместным ростом устойчивости ключевых респираторных патогенов, прежде всего *S. pneumoniae*, к широко используемым антибиотикам, в том числе к макролидам, а также растущими прямыми и непрямыми затратами на лечение пациентов этой категории. Данные о бактериальной этиологии ИДП представлены в табл. 1.

мококка, «атипичных» возбудителей, пиогенного стрептококка. Однако с современных позиций необходимо указать на рост устойчивости пневмококка к макролидам и известные ограничения применения эритромицина (отсутствие антигемофильной активности, неоптимальные параметры фармакокинетики/фармакодинамики, проблемы, связанные с переносимостью). В связи с этим особый интерес вызывают «новые» макролиды (азитромицин, кларитромицин), характеризующиеся более широким спектром антимикробной активности, оптимальными параметрами фармакокинетики/фармакодинамики, лучшей переносимостью. Так, азитромицин обладает приемлемой активностью в отношении *H. influenzae* (наиболее высокой среди всех макролидов), демонстрирует уникальную фармакокинетику (создает высокие концентрации в тканях бронхолегочной системы, в десятки и сотни раз превосходящие концентрации препарата в сыворотке крови, характеризуется продолжительным периодом полужизни, в транспорте препарата к очагам инфекции участвуют фагоциты), очень удобен для проведения непродолжительного курса терапии, безопасен и хорошо переносится больными, характеризуется повсеместно широким применением (антибиотик № 1 в США). Последнее обстоятельство объясняется тем, что азитромицин имеет широкие показания при лечении ИДП - синусит, острый средний отит (в педиатрической практике), фарингит/тонзиллит, обострение хронического бронхита (ХБ), ВП.

Таблица 1

Этиология внебольничных инфекций дыхательных путей

Возбудитель	Заболевание				
	острый средний отит	синусит	обострение хронического бронхита	внебольничная пневмония	фарингит
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	+	+	+	+	-
<i>Haemophilus influenzae</i>	+	+	+	+	-
<i>Moraxella catarrhalis</i>	+	+	+	-	-
<i>Streptococcus pyogenes</i>	-	-	-	-	+
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	-	-	-	+	-
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	-	-	-	+	-
<i>Legionella</i> spp.	-	-	-	+	-

Оценивая роль макролидов в лечении ИДП, нужно прежде всего отметить накопленный в течение десятилетий опыт успешного применения этих препаратов у пациентов данной категории, подтвердивший их эффективность и безопасность. Отчасти это объясняется тем, что макролиды активны в отношении большинства респираторных патогенов – пнев-

Подтверждением клинической целесообразности проведения коротких (1 день и 3 дня) курсов терапии ВП азитромицином являются результаты многочисленных исследований, продемонстрировавшие сопоставимую эффективность приема препарата в течение 1 дня и 3 дней и стандартной антибактериальной терапии (табл.2).

Таблица 2

Сравнительная эффективность различных режимов дозирования азитромицина (Сумамеда) в лечении больных ВП

Авторы	Препараты и режимы дозирования	Клиническая эффективность, %
Hoerelman и соавт., 1998	Ко-амоксиклав (10 дней)	90
	Азитромицин (3 дня)	95
Socap и соавт., 1998	Азитромицин (5 дней)	80
	Азитромицин (3 дня)	85
O'Doherty и соавт., 1998	Кларитромицин (10 дней)	95
	Азитромицин (3 дня)	94
Schoenwald и соавт., 1999	Азитромицин (1 день)	97,9
	Азитромицин (3 дня)	97,9

Не случайно в этой связи азитромицин находит заслуженное место на страницах современных руководств/рекомендаций по ведению взрослых пациентов с ИДП. Так, в рекомендациях *Американского торакального общества* (ATS, 2001) и *Американского общества инфекционных болезней* (IDSA, 2000, 2003) макролиды, в том числе азитромицин, предложено рассматривать в качестве препарата выбора в лечении нетяжелой ВП при отсутствии так называемых модифицирующих факторов, к числу которых относится ряд сопутствующих заболеваний – сахарный диабет, застойная сердечная недостаточность, ХБ или *хроническая обструктивная болезнь легких* (ХОБЛ), хронический алкоголизм, солидные злокачественные новообразования, диффузные заболевания печени и почек, другие факторы риска развития лекарственной устойчивости пневмококка (возраст более 65 лет, недавняя антибактериальная терапия, предшествующая госпитализация и др.). Рационально обоснованное применение макролидов аргументируется их высокой антипневмококковой активностью и активностью в отношении «атипичных» возбудителей (согласно результатам современных эпидемиологических исследований, эти возбудители вызывают развитие ВП в 30% случаев), а также предполагает учет известных факторов риска лекарственноустойчивых штаммов *S. pneumoniae*.

В наиболее законченном виде роль и место макролидов в лечении ВП представлены на страницах рекомендаций IDSA последнего пересмотра (2003). Пациентам с нетяжелой ВП без сопутствующих заболеваний, не получавших предшествующую антибактериальную терапию, в качестве препаратов выбора рекомендуют макролиды и доксициклин, в случае же проведения предшествующей антибактериальной терапии – респираторные фторхинолоны или

высокодозную терапию β -лактамами (например, амоксициллин по 1,0 \times 3 раза в сутки) + «новые» макролиды (азитромицин, кларитромицин). При развитии нетяжелой ВП у пациентов с сопутствующими заболеваниями/патологическими состояниями (ХОБЛ, сахарный диабет, застойная сердечная недостаточность, почечная недостаточность, злокачественное новообразование), не получавших предшествующую антибактериальную терапию, предпочтительнее следует отдавать «новым» макролидам или респираторным фторхинолонам. В случае проведения предшествующей антибактериальной терапии подход такой же: респираторные фторхинолоны или β -лактамы в высоких дозах + «новые» макролиды.

Госпитализированным пациентам, согласно рекомендациям IDSA (2003), следует назначать либо комбинацию β -лактама (цефотаксим, цефтриаксон, ампициллин/сульбактам, эртапенем) с макролидом (азитромицин или кларитромицин), либо монотерапию респираторными фторхинолонами (некоторым пациентам при низком риске неблагоприятного исхода может быть назначен азитромицин в форме ступенчатой терапии – рекомендации ATS, 2001). В настоящее время получены данные, свидетельствующие о том, что ступенчатая, или последовательная, терапия азитромицином по клинической эффективности сравнима с комбинированным лечением (цефуроксим + эритромицин), при этом частота развития нежелательных явлений у пациентов, получавших монотерапию азитромицином, значительно ниже (табл. 3).

Получены многочисленные доказательства того, что макролиды, применяемые в рамках комбинированной терапии ВП, уменьшают риск летального исхода у госпитализированных пациентов.

1. Р.Р. Gleason и соавт. (1999): около 13 000 пациентов; цефалоспорины II–III поколения в комби-

Таблица 3

Сравнительная эффективность последовательной (ступенчатой) терапии азитромицином (Сумамедом) больных ВП

Авторы	Препарат и режим дозирования	Клиническая эффективность, %	Частота нежелательных явлений, %
Vergis и соавт., 2000	Азитромицин по 500 мг внутривенно внутрь (n=67) vs.	91	12
	Цефутоксим, внутривенно + эритромицин, внутривенно (n=78)	91	49
Plouffe и соавт., 2000	Азитромицин по 500 мг внутривенно внутрь (n=221) vs.	81	Частота достоверно ниже в группе пациентов, получавших азитромицин
	Цефутоксим внутривенно + эритромицин внутривенно (n=131)	74	

нации с макролидами или монотерапия фторхинолонами → уменьшение риска летального исхода (по сравнению с монотерапией цефалоспоринов III поколения).

2. V. Dudas и соавт. (2000): около 3000 пациентов; цефалоспорины II–III поколения или β -лактамы/ингибитор β -лактамаз в комбинации с макролидами → уменьшение риска летального исхода по сравнению с монотерапией β -лактамами.

3. P.M. Houck и соавт. (2001): около 10 000 пациентов; включение макролидов в инициальную терапию ВП → повышение выживаемости (варьирует год от года).

4. R.V. Brown и соавт. (2003): около 44 000 пациентов; применение макролидов → уменьшение риска летального исхода.

Согласно рекомендациям ASCAP – Antibiotic Selection for Community-Acquired Pneumonia (from American Health Consultants, 2003), с учетом стоимости лекарственного средства, удобства режима дозирования, спектра антимикробного действия, перечня нежелательных явлений при лечении ВП выделяют антибиотики *первой линии* и антибиотики *альтернативы*.

К антибиотикам первой линии, применяемым при лечении нетяжелой ВП у лиц моложе 60 лет без сопутствующих заболеваний, отнесен азитромицин, а к альтернативным – респираторные фторхинолоны и кларитромицин. В ряду антибиотиков первой линии, которые используют при лечении нетяжелой ВП у лиц старше 60 лет, – азитромицин и моксифлоксацин, а среди антибиотиков альтернативы – другие респираторные фторхинолоны и кларитромицин. При лечении госпитализированных пациентов (но не в отделении реанимации и интенсивной терапии) предпочтение отдается комбинации цефтриаксона с азитромицином, а в качестве антибиотиков альтернативы рассматривают левофлоксацин, моксифлоксацин, гатифлоксацин.

В соответствии с новыми рекомендациями Канадской медицинской ассоциации (2003) при лечении неосложненных обострений ХБ/ХОБЛ следует назначать β -лактамы, «новые» макролиды или доксициклин, а при осложненном обострении (наличие сопутствующих заболеваний, ОФВ₁ <50%, более 4 обострений в течение календарного года, предшествующий прием антибиотиков, длительный прием системных стероидов) – ко-амоксиклав или респираторные фторхинолоны.

В США частота выделения пневмококков, устойчивых к макролидам – эритромицину, кларитромицину, азитромицину, составляет 28–29%. Однако на практике имеются лишь единичные свидетельства клинической неэффективности макролидов. Среди причин несоответствия активности макролидов *in vitro* и *in vivo* можно отметить следующие: во-первых, летальность (показатель, нередко используемый как конечная точка при оценке эффективности терапии) не является чувствительным инструментом изучения клинических последствий антибиотикорезистентности; во-вторых, определенное значение имеет распространенность в том или ином регионе соответствующего генотипа устойчивости пневмококка к макролидам – *mef* (низкий уровень устойчивости) или *erm* (высокий уровень устойчивости). В США преобладает *mef*-генотип; в-третьих, «новые» макролиды (азитромицин, кларитромицин) накапливаются в тканях в очень высоких концентрациях; в-четвертых, в немногочисленных сообщениях о клинической неэффективности макролидов преимущественно фигурируют пациенты, у которых установлены факторы, обуславливающие лекарственную устойчивость пневмококка. В связи с этим эксперты IDSA (2003) рекомендуют отдавать предпочтение макролидам при лечении пациентов с ВП без сопутствующих заболеваний и недавней антибактериальной терапии; в-пятых, в оценке конечной терапевтической эффективности макролидов следует

учитывать их иммуномодулирующее (противовоспалительное) действие.

В последнее время внимание исследователей и клиницистов привлечено к новым данным, обосновывающим целесообразность проведения при лечении ИДП более коротких курсов терапии макролидами, которые характеризуются лучшей комплаентностью. Так, в исследовании, проведенном G.W. Amsden и соавт. (2003), в которое были включены в общей сложности 235 пациентов с обострением ХБ, сравнивали два режима терапии – азитромицин по 500 мг в течение 5 дней и левофлоксацин по 500 мг в течение 7 дней, клиническая (89% vs 92%) и бактериологическая (96% vs 85%) эффективность которых оказалась сопоставимой.

М.Ж. Непгу и соавт. (2003) сравнивали клиническую эффективность 3- и 6-дневных курсов терапии азитромицином и 10-дневного приема ко-амоксицикла у больных с острым бактериальным синуситом, оказавшуюся сопоставимой – 89, 89 и 85% соответственно. Наибольшее число случаев возникновения нежелательных явлений (диарея) в этом исследовании было связано с приемом ко-амоксицикла.

При оценке эффективности терапии – монотерапия азитромицином vs. антибактериальная терапия в соответствии с рекомендациями ATS (2001) vs. другие направления антибактериальной терапии – и длительности госпитального этапа лечения 442 больных ВП применение азитромицина характеризовалось сопоставимой клинической эффективностью и наименьшей продолжительностью пребывания пациентов в стационаре [Feldman R.B. et al., 2003].

Все ли макролиды одинаково эффективны (в лечении ИДП)? На этот вопрос, проанализировав исходы ВП у больных, госпитализированных в лечебное отделение, попытались ответить F. Sanchez и соавт. (2003). Пациентам проводили стандартную терапию – β -лактамы + макролид (288 пациентам – кларитромицин, 383 – азитромицин). Летальность и продолжительность пребывания в стационаре оказались меньше в группе больных, получавших азитромицин. Среди возможных объяснений авторы указывают на более короткий курс приема азитромицина и как следствие этого лучшую комплаентность.

Схожие результаты получили J.N. Perez-Gorricho и соавт. (2003). Оценивая эффективность и привлекательность для пациентов различных режимов антибиотикотерапии ИДП с позиций длительности лечения, сроков разрешения отдельных симптомов и времени окончательного выздоровления, они пришли к выводу, что наиболее эффективна терапия азитромицином. Этот вывод аргументирован удовлетворенностью лечением и высокой комплаентностью.

Таким образом, Сумамед (азитромицин) активен в отношении широкого спектра респираторных патогенов, эффективен и безопасен, доступен в лекарственных формах для внутривенного введения и приема внутрь (возможность проведения ступенчатой или последовательной терапии), оказывает иммуномодулирующее действие, его назначают 1 раз в сутки, в том числе короткими курсами, и в большинстве национальных и международных рекомендаций рассматривают как препарат выбора или альтернативы при лечении ИДП.

УДК 616.24-002-022.7:579.83

Особенности диагностики и лечения внебольничной пневмонии, вызванной *Legionella pneumophila*

А.Н. Антипин, С.Л. Арсенин, М.А. Прилуцкая, В.Б. Белобородов

Медицинский центр Центрального банка РФ, Кафедра инфекционных болезней Российской медицинской академии последипломного образования, Москва

РЕЗЮМЕ

По данным литературы, распространенность пневмоний, вызванных *L. pneumophila*, составляет 3–12,2%. В статье приведены данные литературы и авторов об особенностях клинической картины, диагностики и лечения данной патологии. Обсуждается роль «респираторных» фторхинолонов и макролидов в лечении легионеллезной пневмонии.

Ключевые слова: *L. pneumophila*, клиника, диагностика, лечение, пневмония.

Legionella pneumophila впервые выделена и идентифицирована в 1977 г. после эпидемической вспышки пневмоний среди американских легионеров в Филадельфии, 15% которых умерли. По данным литературы, среди случаев этиологически верифицированных внебольничных пневмоний легионеллезная инфекция составляет 3–12,2% [12, 13]. По оценке Центра по контролю и профилактике заболеваний США, вероятно, болезнь «легионеров» ежегодно развивается более чем у 25 000 человек, однако у 95% из них заболевание не диагностируют [8].

Основной путь заражения человека легионеллезной инфекцией – аэрозольный: из систем охлаждения, очистки и кондиционирования воздуха, источников воды (душ, ванны «джакузи») и т.д. Доказанные случаи передачи инфекции от человека человеку не зарегистрированы.

Выделяют следующие факторы риска заражения болезнью «легионеров» [11]:

- пожилой возраст;
- курение табака;
- хроническая обструктивная болезнь легких в анамнезе;
- хроническая почечная недостаточность у пациентов, находящихся на гемодиализе;

• наличие заболевания или состояния, сопровождающегося иммуносупрессией (злокачественное новообразование, злокачественное заболевание крови, сахарный диабет, длительная терапия глюкокортикоидами, трансплантация органов).

Клинические проявления. Спектр проявлений легионеллезной инфекции варьирует от асимптоматической сероконверсии с невысокой лихорадкой до тяжелой мультилобарной пневмонии с полиорганной недостаточностью. Длительность инкубационного периода 2–10 дней. Патномоничные клинические и рентгенологические проявления, по которым можно было бы отличить пневмонию, вызванную *L. pneumophila*, от других типов пневмоний, отсутствуют [2, 14]. В начале заболевания доминируют общие симптомы: сонливость, недомогание, миалгии, головная боль. Основным симптомом заболевания в этот период – высокая температура тела (до 39–40° С). У 90% пациентов наблюдается сухой кашель [1]. Примерно половина пациентов жалуются на одышку, около 1/3 – на боли в груди при дыхании и столько же – на кровохарканье [2]. У 25% пациентов отмечаются боли в животе, тошнота и рвота, у 60% – относительная брадикардия [11]. Возможны изменения психического статуса в виде выраженной заторможенности, дезориентации,

амнезии и галлюцинаций, что не всегда коррелирует с выраженностью гипоксемии.

В проведенном в США исследовании «Community-Based Pneumonia Incidence Study» (CBPIS) установлены признаки, ассоциированные с *L. pneumophila*: мужской пол, предшествующее лечение бета-лактамами антибиотиками и температура тела выше 39 °С. Выделение гнойной мокроты, плевральные боли и симптомы заболеваний верхних дыхательных путей не были связаны с инфицированием *L. pneumophila* [5].

Рентгенологические данные. Рентгенологические проявления заболевания многообразны и неспецифичны. Инфильтративные изменения могут варьировать от ограниченных (очаговые) до распространенных (долевые). При поступлении в стационар примерно у 28% пациентов отмечается небольшой выпот в плевральных полостях, но в процессе лечения количество таких пациентов увеличивается до 63% [10]. Изменения в легких могут прогрессировать, несмотря на проведение адекватной терапии, что наблюдается намного чаще, чем при пневмониях, вызванных другими микроорганизмами [10]. В одном исследовании было показано, что у 65% пациентов изменения в легких прогрессировали в течение 1-й недели, несмотря на лечение эритромицином [10]. Отмечено, что выраженность рентгенологических проявлений не коррелирует с тяжестью и исходом заболевания, но коррелирует с обнаружением *L. pneumophila* в мокроте [7, 15]. На поздних стадиях заболевания возможно образование абсцессов [1, 2]. Нормализация рентгенологической картины происходит медленно, только у 60% пациентов она наступает к концу 3-го месяца [9].

Лабораторные данные. Характерен умеренный лейкоцитоз, приблизительно у 50% больных имеются признаки полиорганного поражения: гипонатриемия, гипоальбуминемия, повышение уровня мочевины в крови, гипофосфатемия, нарушение функций печени, гематурия и протеинурия [9, 10, 12].

Специфические диагностические тесты. Существуют 5 основных методов специфической диагностики легионеллеза [3, 6]. Ниже приведен их сравнительный анализ по чувствительности, специфичности и продолжительности исследования (табл. 1) [6].

Выделение культуры *L. pneumophila* ограничено из-за отсутствия отхаркивания мокроты у 25–75% больных, а также необходимых селективных сред в большинстве лабораторий. Выделение *L. pneumophila* из крови в небольшом количестве обусловлено их плохим ростом (при отсутствии колоний в течение 5 дней среды исключают из исследования).

Определение антител прямым флюоресцентным методом является методом скрининга, его часто используют при анализе бронхоальвеолярного смыва.

Определение антигена в моче, как правило, высокочувствительный тест для определения *L. pneumophila* серогруппы 1. Возможна перекрестная реакция с серогруппами 4, 5, 10. Данное исследование наиболее информативно при обследовании больных в период сероконверсии, в то же время длительное выявление антигена в моче ограничивает применение метода.

Выявление специфических антител к *L. pneumophila* – наиболее доступный для большинства лабораторий метод. Однако следует принимать во внимание возможность получения ложноположительных результатов данного теста и его высокую стоимость.

Полимеразная цепная реакция (ПЦР) – высокочувствительный метод выявления ДНК *Legionella*, который можно использовать при скрининге. Однако высокая чувствительность метода при длительном выявлении ДНК в моче осложняет оценку лабораторных данных. Кроме того, следует учитывать возможность получения ложноположительных результатов.

Коллектив авторов из Winthrop-University Hospital предложил критерии диагностики легионеллезной пневмонии с помощью оценочной шкалы (табл. 2) [12].

Таблица 1

Сравнительная оценка методов диагностики легионеллеза

Тест	Образцы	Чувствительность, %	Специфичность, %	Продолжительность исследования
Выделение культуры <i>L. pneumophila</i>	Мокрота Кровь	<10 0–6	100 100	3–7 дней
Определение антител прямым флюоресцентным методом	Мокрота	33–68	99–100	1 ч
Определение антигена	Моча	80–90	98–100	Менее 1 ч
Выявление специфических антител	Сыворотка крови	60–80	95–99	6–10 нед
Детекция возбудителя с помощью ПЦР	Моча / кровь Респираторный секрет	75–82 83–100	90–100 90–100	2–4 ч

Таблица 2

Критерии диагностики легионеллезной пневмонии

Критерий	Пример 1	Пример 2	Пример 3
Головная боль (1)	1	1	–
Энцефалопатия (2)	–	–	2
Сонливость (3)	–	3	–
Боль в ушах (-3)	–	–	–
Непродуктивный кашель (-3)	–	–	–
Гнойная мокрота (2)	2	–	–
Дисфония (-3)	–	–	–
Кровохарканье (-1)	–	–	-1
Плевральные боли (-2)	-2	–	-2
Диарея (3)	3	–	–
Абдоминальные боли без диареи (5)	–	–	–
Относительная брадикардия (5)	–	–	–
Отсутствие ответа на бета-лактамы антибиотики (5)	–	–	–
Острая почечная недостаточность (5)	5	–	–
Гипонатриемия (1)	1	1	1
Гипофосфатемия (4)	–	–	–
Увеличение содержания сывороточных трансаминаз (4)	–	4	–
Повышение уровня общего билирубина (2)	–	–	–
Увеличение титра холодового агглютина (-3)	–	–	–
Повышение уровня креатинина (1)	1	–	–
Микрогематурия (2)	–	–	2
Итого баллов ...	11	9	2

Примечания. 1. Пример 1 – высокая вероятность легионеллезной инфекции, пример 2 – диагноз легионеллеза вероятен, пример 3 – диагноз легионеллеза маловероятен.

2. Чувствительность этой шкалы 78% с доверительным интервалом 95%, специфичность 65% с таким же доверительным интервалом.

Лечение. Поскольку *L. pneumophila* размножаются внутри клетки и локализуются в «неперевариваемой» фагосоме [3], антибактериальный препарат, применяемый при лечении легионеллезной инфекции, должен обладать способностью к пенетрации в альвеолярные макрофаги и нейтрофилы. Таким требованиям отвечают препараты трех групп: макролиды, фторхинолоны и рифампицин. Из макролидов активность в отношении *L. pneumophila* лучше всего изучена у эритромицина. In vitro по степени активности макролиды располагаются следующим образом: кларитромицин, азитромицин, рокситромицин, эритромицин, диритромицин, джозамицин [4]. Эритромицин традиционно применяют в дозе 2–4 г в день внутривенно в течение 10–14 дней, при проведении более коротких курсов лечения существует опасность развития рецидива заболевания. Можно использовать и другие макролиды: азитромицин в общей дозе 1,5 г в течение 3–5 дней [4], кларитромицин в суточной дозе 500 мг [14]. Установлена лучшая переносимость этих препаратов при сравнимой клинической эффективности [4]. Рифампицин не применяют в качестве монотерапии легио-

неллезной инфекции, в тяжелых случаях его комбинируют с эритромицином. В ряде исследований была показана клиническая эффективность фторхинолонов: цiproфлоксацина (400 мг в день внутривенно), левофлоксацина (500 мг в день в течение 7–14 дней), офлоксацина (400–800 мг в день) [4].

Прогноз. При тяжелом течении болезни «легионеров» смертность колеблется от 10 до 30% и 30–50% пациентов нуждаются в интенсивной терапии [7]. Описана крупная вспышка болезни «легионеров» среди посетителей цветочной выставки в Голландии в 1999 г. [7]. При многовариантном анализе 188 случаев легионеллезной пневмонии из 28 факторов выделено 6 предикторов тяжелого течения заболевания, необходимости проведения интенсивной терапии и вероятности летального исхода:

- курение;
- диспноэ;
- температура тела выше 38,5°С;
- уровень креатинина в плазме крови выше 100 мкмоль/л;
- двусторонняя инфильтрация легочной ткани;
- плевральный выпот.

Установлено также, что проведение адекватной антибактериальной терапии в течение 24 ч от момента госпитализации способствует повышению выживаемости пациентов, не нуждающихся в интенсивной терапии, в сравнении с таковой при более позднем начале лечения (78 и 54% соответственно, $p = 0,005$). Однако не получено доказательств влияния на исход заболевания задержки с назначением лечения у пациентов, у которых получены отрицательные результаты теста на антиген *L. pneumophila* в моче. Приводим собственные клинические наблюдения.

Больной Б., 63 лет, поступил в отделение пульмонологии 15.05.02 г. в связи с жалобами на боли в правой половине груди при дыхании, общую слабость, одышку, малопродуктивный кашель. Начало заболевания – около 12 дней до поступления в стационар. Во время отдыха в пансионате после частого посещения бассейна появились боли в правой половине груди, связанные с дыханием, и сухой кашель. Осмотрен в травмпункте, в связи с подозрением на ушиб грудной клетки назначены анальгетики. 15.05 обратился в поликлинику, где при рентгенографии органов грудной клетки выявлена инфильтрация легочной ткани в нижней и средней долях правого легкого с реакцией плевры и признаками гиповентиляции. Госпитализирован в стационар МЦ.

При поступлении: состояние средней тяжести, температура тела $38,3^{\circ}\text{C}$. В подлопаточной области справа укорочение перкуторного звука, при аускультации выслушивалась крепитация, по подмышечным линиям – влажные мелкопузырчатые хрипы, шум трения плевры. Тахикардия – 92 удара в минуту.

Край печени пальпировался на 2 см ниже реберной дуги. Другой патологии при физикальном исследовании не выявлено.

Общеклинический анализ крови: лейкоцитоз ($19,4 \cdot 10^9/\text{л}$) с палочкоядерным сдвигом до 26%, относительная лимфопения до 7%, увеличение СОЭ до 75 мм/ч по Вестергрену (норма 1–20 мм/ч). Биохимический анализ крови: повышение уровня АлАТ до 44 (норма 1–41) ед/л, уровни натрия, мочевины, креатинина в пределах нормы. При исследовании КОС капиллярной крови выявлены гипоксемия (уменьшение содержания кислорода до 50,6 мм рт. ст.), снижение SaO_2 до 87,2%. Клинический анализ мочи: протеинурия (уровень белка 0,750 г/л), эритроцитурия, лейкоцитурия.

Начата антибактериальная терапия аугментинном внутривенно в суточной дозе 3,6 г. В связи с тем что на 4-е сутки лечения сохранялась лихорадка постоянного типа и с целью исключения «атипичной» этиологии заболевания произведена РИФ мокроты на *L. pneumophila*, которая оказалась положительной. Произведена замена антибиотика на левофлоксацин, который вводили внутривенно в суточной дозе 1000 мг, и эритромицин – внутривенно по 800 мг/сут. Образцы крови и мочи направлены в лабораторию легионеллеза НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи. Выявлены специфические антитела к *L. pneumophila* в диагностическом титре с помощью реакции непрямой иммунофлюоресценции и специфический антиген *L. pneumophila* в моче. 17.05 выполнена компьютерная томография органов грудной клетки: выявлена полисегментарная инфильтрация легочной ткани с фор-

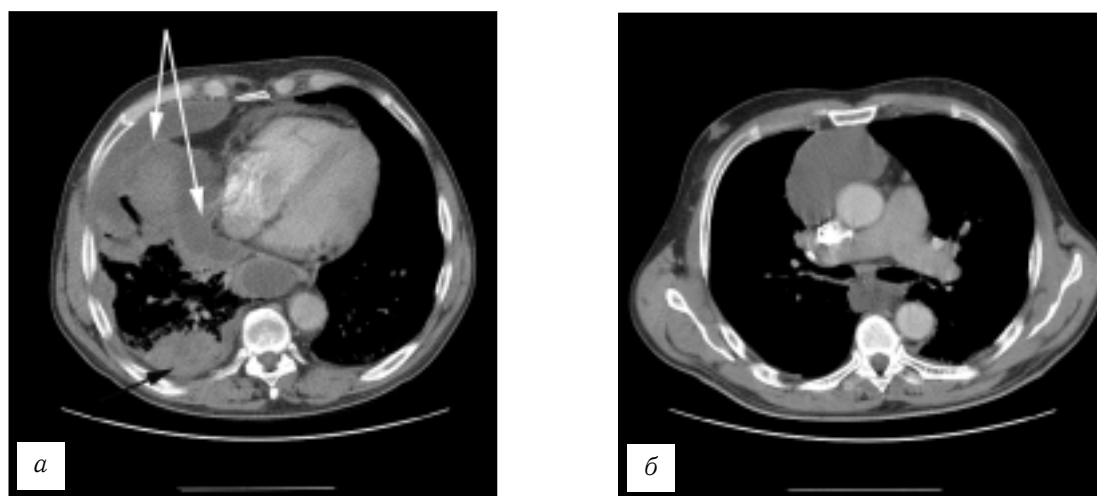


Рис. 1. Компьютерные томограммы органов грудной клетки. Множественные осумкованные коллекторы жидкости (показаны белой стрелкой) в правой плевральной полости. Участок консолидации легочной ткани в X сегменте правого легкого (показан черной стрелкой)

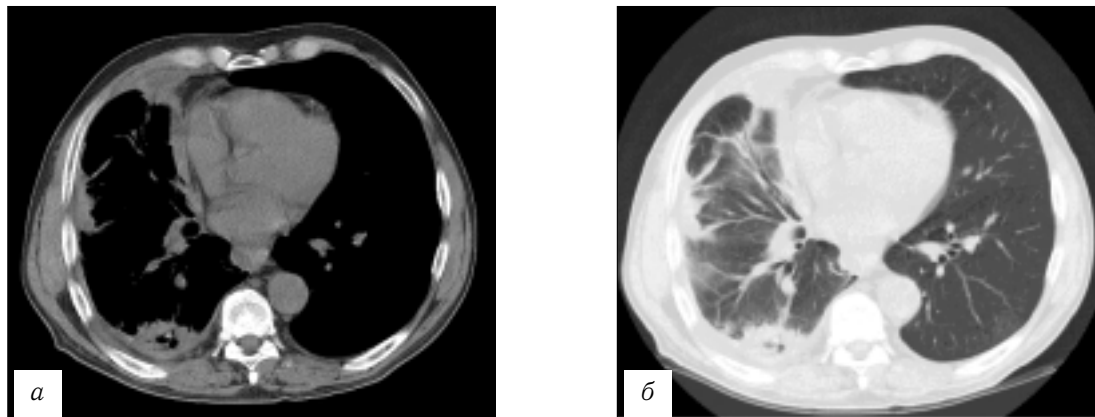


Рис. 2. Компьютерные томограммы органов грудной клетки. Уменьшение объема коллекторов жидкости в правой плевральной полости с формированием сливающихся между собой полостей деструкции неправильной формы и наличием дренирующих бронхов 4–5-го порядка

мированием множественных осумкованных коллекторов жидкости в правой плевральной полости (рис. 1). Самочувствие пациента улучшилось, температура тела снизилась до субфебрильной. В многократных бактериологических исследованиях мокроты, крови, бронхиального содержимого бактериальные возбудители не выделены.

При проведении контрольных рентгенологических исследований отмечено уменьшение размеров инфильтрации легочной ткани, но обнаружены коллекторы жидкости и в парамедиастинальных отделах. 22.05 (7-й день лечения) произведено парастернальное дренирование плевральной полости, эвакуировано 300 мл серозного экссудата, при микробиологическом исследовании которого микрофлора не выделена.

На 11-й день лечения левофлоксацин был отменен, на следующий день вновь появились лихорадка и умеренный лейкоцитоз. На компьютерной томограмме (КТ) отмечено уменьшение размеров инфильтрации с формированием полостей деструкции легочной ткани (рис. 2). В связи с подозрением на присоединение нозокомиальной флоры начата терапия меропенемом по 3 г/сут внутривенно и метронидазолом по 1,5 г/сут внутривенно. На 27-й день лечения у пациента впервые нормализовались температура тела и показатели крови.

Пациент выписан домой, у него сохранялись остаточная инфильтрация легочной ткани и мелкие полости деструкции в нижней доле правого легкого. При контрольной рентгенографии органов грудной клетки, проведенной 03.07 (64-й день от начала заболевания), отмечено формирование распространенного плевропневмофиброза в базально-дорсальных отделах правого легкого.

КТ органов грудной клетки, выполненная амбулаторно 30.09 (153-й день болезни): в VI и X сегментах нижней доли правого легкого треугольной формы участок пневмосклероза (рис. 3).

Таким образом, в данном наблюдении у больного отмечались тяжелое течение заболевания с выпотом в плевральную полость, ее быстрым осумкованием, длительной лихорадкой, формированием полостей деструкции и, вероятно, присоединением вторичной, нозокомиальной, микрофлоры. Течение заболевания было затяжным, и даже в конце 5-го месяца от начала болезни рентгенологическая картина полностью не нормализовалась. Основанное на клинических данных предположение о легионеллезной природе заболевания было подтверждено результатами серологического исследования: обнаружены антитела к *L. pneumophila* в мокроте и крови и антиген *L. pneumophila* в моче.

Больная К., 32 лет, поступила в стационар МЦ 26.03.03 г. в связи с жалобами на непродуктивный кашель, общую слабость, одышку при умеренных физических нагрузках, повышенную потливость. Заболела 6 дней назад, когда температура тела повысилась до 39°С, через день появился непродуктивный кашель. Самостоятельно принимала жаропонижающие препараты, которые давали кратковременный эффект. Осмотрена терапевтом на дому, и в связи с подозрением на пневмонию госпитализирована. Дополнительно выяснено, что пациентка работает в помещении с центральным кондиционированием воздуха.

При поступлении: состояние средней тяжести, температура тела 38,7°С, тахикардия – до 110 ударов в минуту. В нижних отделах грудной клетки слева, начиная от V ребра, укорочение перкуторного

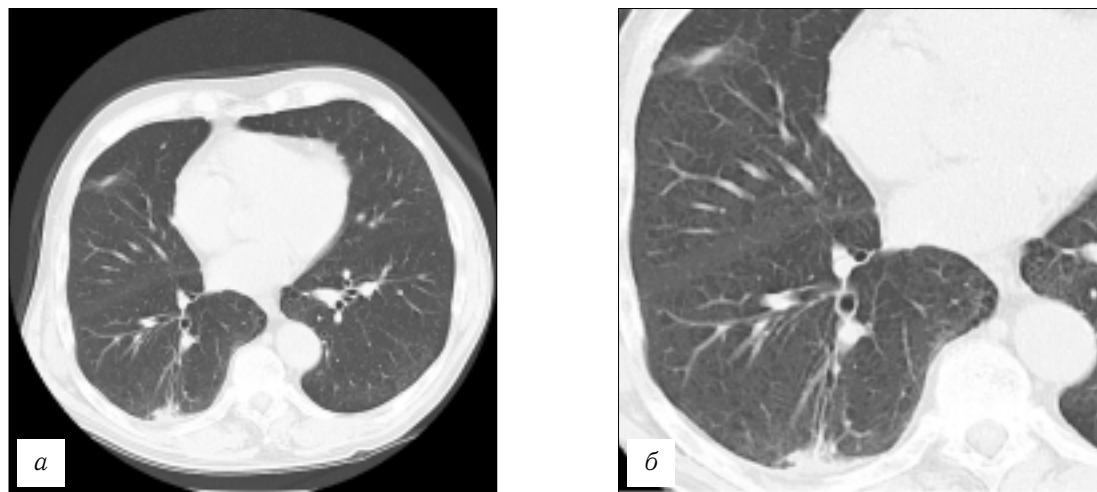


Рис. 3. Компьютерные томограммы органов грудной клетки. Признаки полной резорбции плевральной жидкости, формирования участка ограниченного постпневмотического интерстициально-паренхиматозного пневмосклероза в V и X сегментах правого легкого

тона, бронхиальное дыхание, крепитация. Другой патологии при физикальном исследовании не выявлено. Общеклинический анализ крови: умеренный лейкоцитоз ($14,4 \cdot 10^9/\text{л}$) с палочкоядерным сдвигом до 13%, относительной лимфопенией (до 7%), увеличение СОЭ до 71 мм/ч по Вестергрону. Биохимический анализ крови: уровень натрия 138 (норма 135–149) ммоль/л. При исследовании КОС выявля-

на умеренная гипоксемия (58,7 мм рт. ст.), SaO_2 92%. Рентгенограмма органов грудной клетки: массивная инфильтрация легочной ткани с реакцией плевры в верхней и нижней долях левого легкого, а также инфильтрация легочной ткани меньшей интенсивности в верхней доле правого легкого (рис. 4).

Начата терапия левофлоксацином по 1000 мг/сут внутривенно. При исследовании крови и ин-

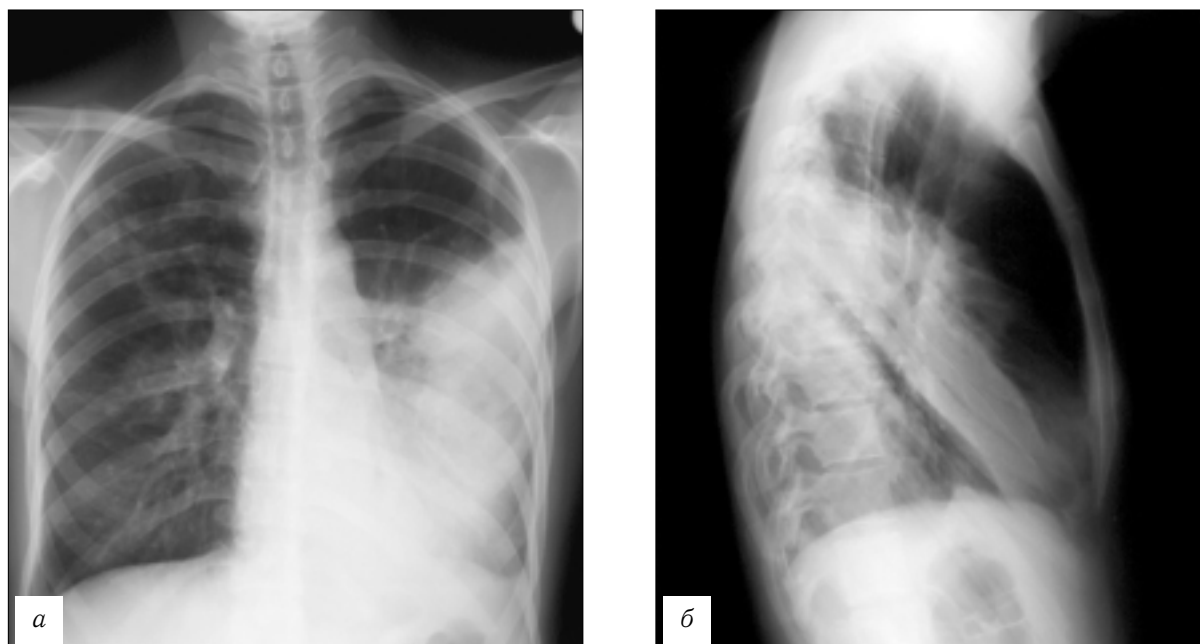


Рис. 4. Рентгенограммы органов грудной клетки в прямой (а) и боковой (б) проекциях. Интенсивная альвеолярная инфильтрация в язычковых сегментах и нижней доле левого легкого, очагово-интерстициальная инфильтрация в верхней доле правого легкого воспалительного характера

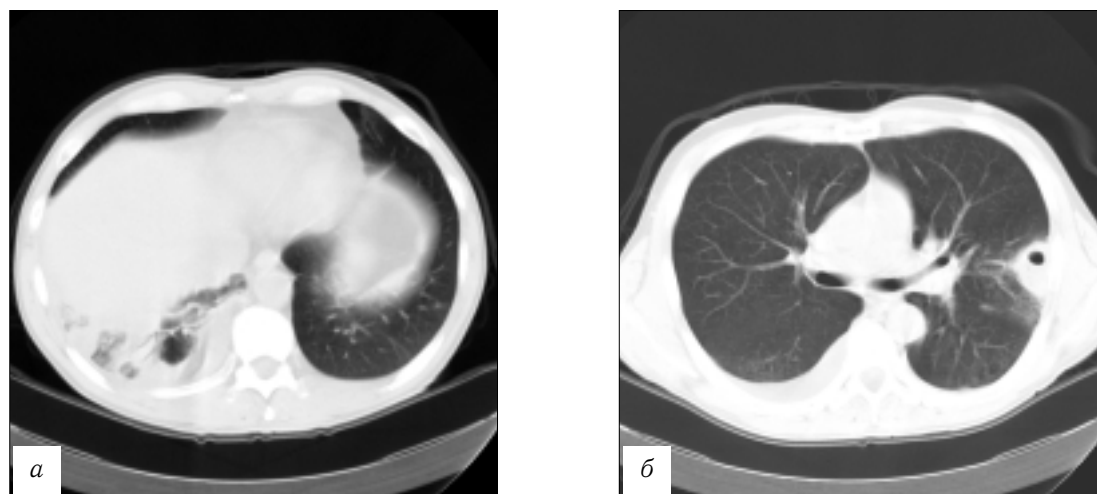


Рис. 5. Компьютерные томограммы органов грудной клетки. Участки сливающейся альвеолярной инфильтрации с симптомом «воздушной бронхографии» в X сегменте справа. Фокус инфильтрации во II сегменте левого легкого с полостью деструкции

дуцированной мокроты бактериальные возбудители не выделены. Получены положительные результаты РИФ мокроты на *L. pneumophila*, при исследовании мочи обнаружен специфический легионеллезный антиген. Продолжена терапия левофлоксацином в той же дозе. На 3-й день лечения отмечена положительная динамика: снижение температуры тела до субфебрильной, улучшение общего самочувствия, уменьшение выраженности физикальных признаков консолидации легочной ткани. 01.04 (6-е сутки от начала лечения) при контрольной рентгенографии органов грудной клетки отмечена выраженная положительная динамика: уменьшение инфильтрации легочной ткани в левом легком и исчезновение ее в правом легком. В то же время в крови сохранялся лейкоцитоз (до $13,3 \cdot 10^9/\text{л}$) со сдвигом влево до миелоцитов. Антибактериальную терапию левофлоксацином проводили в течение 14 дней, что позволило добиться полной нормализации физикальных признаков. На 15-й день лечения выполнена контрольная рентгенография органов грудной клетки: отмечены дальнейшее уменьшение размеров и интенсивности инфильтрации легочной ткани и появление выпота в левой плевральной полости. Пациентка переведена в реабилитационное отделение для долечивания. 16.04, на 27-й день болезни, при контрольной рентгенографии органов грудной клетки инфильтративных изменений и жидкости в плевральных полостях не выявлено.

В данном наблюдении заболевание протекало по типу «крупозной» пневмонии: быстрое начало, физикальные и рентгенологические признаки консолидации легочной ткани и возникший в процессе лечения выпот в плевральную полость. Проведенное обследова-

ние позволило верифицировать диагноз легионеллезной пневмонии. Курс терапии левофлоксацином в течение 2 нед оказался эффективным, позволил избежать рецидива заболевания и добиться полного разрешения воспалительного процесса в легочной ткани.

Больной В., 47 лет, поступил в отделение пульмонологии 30.08.03 г. в связи с жалобами на боли в правой половине груди, усиливающиеся при дыхании, кашель со слизисто-гнойной мокротой, выраженную общую слабость, одышку при ходьбе. Заболел около 8 дней назад, когда возникли боли в правой половине груди при дыхании. Через 3 дня появилась лихорадка, которая достигла $38,5^\circ\text{C}$, 27.08 – кашель со слизисто-гнойной мокротой, озноб. 29.08 в поликлинике выполнена рентгенография органов грудной клетки: выявлены интенсивная инфильтрация легочной ткани в верхней и нижней долях правого легкого, во II сегменте левого легкого с участком распада, двусторонний гидроторакс. Осмотрен фтизиатром, рекомендована неспецифическая антибактериальная терапия, оказавшаяся неэффективной. Госпитализирован в МЦ.

При поступлении: состояние средней тяжести, температура тела 38°C , выслушиваются крепитирующие хрипы в нижних отделах легких, больше справа. При исследовании газового состава крови выявлены умеренная гипоксемия (58,1 мм рт. ст.), снижение SaO_2 до 91%. Общий анализ крови: лейкоцитоз (до $11,2 \cdot 10^9/\text{л}$) с палочкоядерным сдвигом до 18%, лимфоциты 9%, увеличение СОЭ до 79 мм/ч по Вестергрену. Биохимический анализ крови: АсАТ 62 (норма 1–37) ед./л, АлАТ 69 (норма 1–40) ед./л, снижение уровня натрия до 134 (норма 135–149)

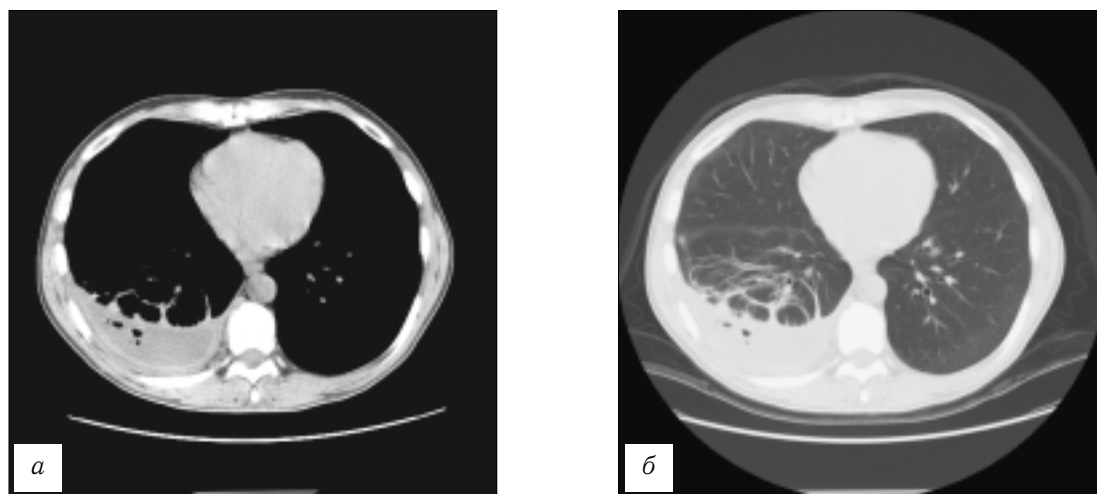


Рис. 6. Компьютерные томограммы органов грудной клетки. Осумкованные коллекторы жидкости в правой плевральной полости с наличием пузырьков газа (состояние после пункции).

ммоль/л. Анализ мочи: протеинурия (уровень белка 0,330 г/л при норме 0,01–0,14 г/л), незначительное количество эритроцитов и лейкоцитов. Начата терапия аугментином в суточной дозе 3,6 г внутривенно. Несмотря на проводимую терапию самочувствие больного не улучшалось, сохранялись лихорадка до 39°C, боли в груди, в крови нарастали лейкоцитоз, относительная лимфопения, гипонатриемия. В повторных посевах крови, мокроты, бронхиального смыва и плевральной жидкости бактериальных возбудителей не выделено. На контрольной КТ органов грудной клетки сохранялась инфильтрация легочной ткани в X сегменте правого легкого и во II сегменте левого легкого с полостью деструкции (рис. 5).

Проведена дифференциальная диагностика с туберкулезным процессом, однако убедительных данных, которые свидетельствовали бы о наличии туберкулеза, не получено. С 4-го дня лечения антибактериальная терапия усилена азитромицином (по 500 мг/сут). 5.09 получены положительные результаты РИФ: в мокроте обнаружены *L. pneumophila*. Начата терапия левофлоксацином в дозе 1000 мг/сут внутривенно. Через 1 сут температура тела снизилась до субфебрильной, начал уменьшаться лейкоцитоз, сохранялось увеличение СОЭ до 79 мм/ч по Вестергрену. На контрольной КТ органов грудной клетки отмечено уменьшение участков инфильтрации в нижней доле правого легкого и верхней доле левого с одновременным увеличением размеров полости деструкции в верхней доле слева, с накоплением значительного количества жидкости в правой плевральной полости (рис. 6). УЗИ: правая плевральная полость разделена множеством перегородок,

в результате чего образовались ячейки, заполненные жидкостью («пчелиные соты»), что не позволило эвакуировать ее, несмотря на повторные попытки. 11.09, на 20-й день болезни, получены отрицательные результаты исследования мочи на специфический легионеллезный антиген.

Терапию левофлоксацином проводили в течение 14 дней, уменьшив дозу до 500 мг/сут. Периодически отмечалась субфебрильная температура тела, сохранялся незначительный лейкоцитоз. 02.10, на 33-й день лечения, выполнена контрольная КТ органов грудной клетки: отмечены разрешение инфильтрации в правом легком и сохранение незначительной интерстициальной инфильтрации в верхней доле слева. Пациент выписан для амбулаторного долечивания.

В данном случае предположительный диагноз легионеллезной инфекции был установлен на основании клинических данных, а затем подтвержден результатами РИФ мокроты. Отсутствие антигена *L. pneumophila* в моче можно объяснить поздними сроками исследования. В то же время при повторных исследованиях различных выделений больного патологическая микрофлора не обнаружена.

Заболевание характеризовалось затяжным течением и скоплением значительного количества жидкости в плевральной полости. Хороший эффект дала терапия левофлоксацином, проведенная в течение 2 нед.

ВЫВОДЫ

1. В настоящее время легионеллез, вероятно, распространен значительно шире, чем предполагали ранее.

2. В случаях остро прогрессирующей пневмонии в отсутствие эффекта от терапии бета-лактамами антибиотиками целесообразно применение специальных тестов для диагностики легионеллезной инфекции.

3. В клинической картине заболевания преобладают лихорадка, общетоксический и плевральный синдромы.

4. Вероятно, нагноительные процессы при легионеллезной пневмонии развиваются гораздо чаще, чем предполагали ранее.

5. «Респираторные» фторхинолоны могут быть препаратами выбора при подозрении на легионеллезную инфекцию.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ноников В.Е. Диагностика и лечение атипичных пневмоний // *Consilium Medicum*. – 2001. – Т. 3, № 3. – С. 138–141.
2. Синопальников А.И. Атипичная пневмония: диагностика и лечение (современные представления) // *Врач*. – 2003. – № 8. – С. 8–13.
3. Тартаковский И.С., Синопальников А.И. Легионеллез: роль в инфекционной патологии человека // *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.* – 2001. – Т. 3, № 1. – С. 4–16.
4. Dedcoat M., Vencatesan P. The treatment of Legionnaires' disease // *J. Antimicrob. Chemother.* – 1999. – Vol. 43. – P. 747–752.
5. Fernandes-Sabe N., Roson B., Carratala J. et al. Clinical diagnosis of Legionella pneumonia revisited: evaluation of the Community-Based Pneumonia Incidence Study Group scoring system // *Clin. Infect. Dis.* – 2003. – Vol. 15, N 37. – P. 483–489.
6. Grant W.W., Vickie S.B., Richard G.W. Legionella and community-acquired pneumonia: a review of current diagnostic tests from a clinician's viewpoint // *Amer. J. Med.* – 2001. – Vol. 110, N 1.
7. Lettinga K.D., Verbon A., Weverling G.J. et al. Legionnaires' Disease at a Dutch Flower Show: Prognostic Factors and Impact of Therapy // *Emerg. Infect. Dis.* – 2002. – Vol. 8. – P. 1448–1454.
8. Marston B.J., Plouffe J.F., File T.M. et al. Incidence of community-acquired pneumonia requiring hospitalization: results of a population-based active surveillance study in Ohio // *Arch. Intern. Med.* – 1997. – Vol. 157. – P. 1709–1718.
9. Macfarlane J.T., Thomson A. Pneumonia and other acute respiratory infections // *Gibson G.J., Geddes D.M., Costabel U. et al. Respiratory Medicine*. – Third Edition. – WB Saunders Co, 2003. – P. 861–899.
10. Mulazimoglu L., Victor L. Yu. Can Legionnaires Disease Be Diagnosed by Clinical Criteria? // *Chest*. – 2001. – Vol. 120.
11. Nadel M. Legionella // *Murray J., Nadel M., Johnson C., Finegold S. Textbook of Respiratory Medicine*. – Philadelphia: WB Saunders Co, 1994. – P. 1063–1093.
12. Samir K.G., Thomas F.I. et al. Evaluation of the Wintrop-University Hospital Criteria to Identify Legionella Pneumonia // *Chest*. – 2001. – Vol. 120. – P. 1064–1071.
13. Sopena N., Sabria-Leal M., Pedro-Botet. et al. Comparative study of the clinical presentation of Legionella pneumonia and other community-acquired pneumonias // *Chest*. – 1998. – Vol. 113. – P. 1195–1200.
14. Stout J.E., Yu V.L. Legionellosis // *New Engl. J. Med.* – 1997. – Vol. 337. – P. 682–687.
15. Textbook of Pulmonary Diseases. – Sixth Edition. – Philadelphia: Lippincot-Raven Publishers, 1998. – Vol. 1. – P. 521–524.

SUMMARY

Diagnosics and treatment of the community-acquired pneumonia caused by *Legionella pneumophila*

A.N. Antipin, S.L. Arsenin, M.A. Prilutskaya, V.B. Byeloborodov

According to the literature data prevalence of *L.pneumophila* pneumonias ranges from 3 to 12,2%. Article presents the literature facts and original data on the features of clinical presentation, development and treatment of this pathology. The role of the «respiratory» fluoroquinolones and macrolides in treatment of *Legionella pneumonias* is discussed.

Key words: *L.pneumophila*, clinical manifestations, diagnostics, treatment, pneumonia.

Первично-множественные злокачественные опухоли толстой кишки

Н.Н. Крылов, С.Н. Нестеров, Е.Г. Неменов

Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова, Москва

РЕЗЮМЕ

Частота выявления первично-множественного рака с поражением толстой кишки составила 7,4%. Чаще (у 14 из 22 оперированных больных) диагностировали синхронный рак, реже (у 8) – метакхронный. Множественные опухоли чаще локализовались только в толстой кишке – мультицентрические (у 12 из 22), только в органах желудочно-кишечного тракта (системные) с поражением в том числе толстой кишки (у 3), в толстой кишке и органах мочеполовой сферы (несистемные, у 7). Наиболее распространенная локализация опухоли толстой кишки – прямая и сигмовидная кишки. У мужчин чаще диагностировали мультицентрические опухоли, у женщин – несистемные.

При мультицентрических опухолях выполняли расширенные радикальные резекции, при несистемных – сочетанные радикальные операции. Результаты лечения больных с множественными опухолями с поражением толстой кишки: послеоперационные осложнения развились у 9%, послеоперационная летальность 4,5%. Выполнение одномоментных сочетанных и расширенных операций при множественных злокачественных опухолях способствует повышению эффективности и экономичности хирургического лечения.

Ключевые слова: рак, толстая кишка.

Первично-множественные злокачественные опухоли (ПМЗО) часто развиваются в толстой кишке [1, 3]. При этом считают допустимым и целесообразным выполнение одномоментных сочетанных операций высокого риска при опухолях толстой кишки и других органов [2].

В 1998–2003 гг. в ЦКДК НМХЦ им. Н.И.Пирогова произведены операции 295 больным колоректальным раком, в том числе 22 (7,4%) с ПМЗО, из них у 14 (4,7%) был обнаружен синхронный рак (сроки выявления двух и более опухолей от 0 до 6 мес), а у 8 (2,7%) – метакхронный (сроки выявления опухолей от 1,5 до 17 лет, у одного больного в течение 7 лет последовательно диагностированы три опухоли толстой кишки). Ни у одного из пациентов не было родственников с подобной патологией.

У 12 из 22 больных диагностировали мультицентрическую опухоль толстой кишки, у 3 – системные (в пределах желудочно-кишечного тракта) множественные опухоли (вторая опухоль в желудке – у 2, в поджелудочной железе – у 1), у 7 – несистемные (вторая опухоль в матке – у 3 больных, в молочной железе – у 2, в яичнике – у 1, в мочевом пузыре – у 1 больной). Опухоли желудка, поджелудочной железы и яичника имели признаки

IV стадии (местное распространение и отдаленные метастазы).

Всего у 22 больных обнаружено 33 опухоли толстой кишки. При этом чаще выявляли поражение сигмовидной (13 больных) и прямой (8) кишки, реже опухоли слепой (3), восходящей (5), поперечной (2) и нисходящей ободочной (2) кишки. У 7 больных опухоль толстой кишки имела признаки IV стадии, у 11 – III стадии и у 1 – II стадии.

У мужчин чаще (у 10 из 12) диагностировали мультицентрические опухоли толстой кишки (у 8 синхронные и у 2 метакхронные), у женщин, как правило, – несистемные ПМЗО (у 7 из 10) с поражением матки, молочных желез, яичника и мочевого пузыря (у 3 метакхронные и у 4 синхронные). Следует отметить, что у 5 женщин рак прямой или сигмовидной кишки обнаруживали в сроки от 4 мес до 1,5 лет после радикального лечения рака половых органов. Это свидетельствует о недостаточной настороженности онкологов в отношении ПМЗО, в том числе наружной локализации.

Всем 22 больным были произведены операции (19 – плановые, 3 – экстренные) по поводу острой кишечной непроходимости, обусловленной колоректальным раком.

При хирургическом лечении ПМЗО толстой кишки I–III стадий (18 больных), как правило, выполняли типичные радикальные резекции, а при IV стадии (4 больных) чаще производили паллиативные резекции, реже – симптоматические операции. При мультицентрических синхронных опухолях выполняли субтотальную колэктомия (6 больных) или правостороннюю гемиколэктомию и переднюю резекцию прямой кишки (2 больных), при несистемных ПМЗО – сочетанные операции.

Послеоперационные осложнения (частичное нагноение раны) отмечены у 2 (9%) больных. Один больной (4,5%) умер после передней резекции прямой кишки по поводу синхронного рака ректосигмоидного отдела толстой кишки и дистальной трети сигмовидной кишки, осложненной острой кишечной непроходимостью.

Сочетанные операции выполняли по онкологическим принципам. Приводим наблюдение.

Больная Б., 56 лет, поступила в ЦКДК НМХЦ им. Н.И.Пирогова 15.09.03 г. в связи с жалобами на функционирующую колостому в околопупочной области, частое болезненное мочеиспускание малыми порциями, общую слабость, быструю утомляемость при незначительных физических нагрузках, субфебрилитет в вечернее время, похудание на 7–8 кг в течение 2 мес.

Из анамнеза: в августе 2003 г. в одной из больниц г. Москвы произведена трансверзостомия по поводу рака сигмовидной кишки IV стадии с прорастанием в мочевой пузырь. В документах, полученных при выписке из больницы, представленных больной и содержащих результаты как предоперационного обследования, так и интраоперационной ревизии органов брюшной полости, описания признаков IV стадии заболевания не обнаружено.

Объективно: состояние удовлетворительное, больная пониженного питания, кожа и слизистые оболочки бледные, в легких везикулярное дыхание, хрипов нет, пульс 84 в минуту, ритм правильный, АД 130/80 мм рт.ст., тоны сердца приглушены, систолический шум на верхушке, по средней линии тела линейный послеоперационный рубец, окаймляющий над пупком функционирующую двухствольную колостому, печень и селезенка не увеличены, асцит при перкуссии не определяется, метастазов опухоли в области пупка и надключичных лимфатических узлах нет.

Анализ крови: Hb 96 г/л, эр. $3,1 \cdot 10^{12}$ /л, цветовой показатель 0,86; биохимические показатели крови в норме.

Анализ мочи: плотность 1024, белка и сахара нет, эр. от 20 до 50 в поле зрения, л. 10–15 в поле зрения; опухолевые маркеры: СА-19-9 5,8 Е/мл, СЕА 0,88 нг/мл (в норме).

УЗИ органов брюшной полости: асцита и очаговых изменений в печени нет, синдром «пораженного

полого органа» при исследовании сигмовидной кишки (утолщение стенок до 15–17 мм на протяжении 4–5 см), парааортальные лимфатические узлы не увеличены.

Рентгенография органов грудной клетки: очаговые и инфильтративные изменения в легких отсутствуют, средостение не расширено. Ирригография: в средней трети сигмовидной кишки на протяжении 5–6 см имеется значительное сужение с неровными, изъеденными контурами, дивертикулез сигмовидной, нисходящей и дистальной части поперечной ободочной кишки с признаками дивертикулита.

Колоноскопия: в сигмовидной кишке эндофитная опухоль, вызывающая сужение кишки, опухолевый канал для эндоскопа непроходим. При гистологическом исследовании биоптатов выявлена высококодифференцированная аденокарцинома.

Цистоскопия: слизистая оболочка мочевого пузыря диффузно инфильтрирована, при мультифокальной биопсии различных участков стенки во всех биоптатах получена ткань инвазивного рака (переходно-клеточного).

29.09.03 г. больной по поводу первично-множественного синхронного рака сигмовидной кишки и мочевого пузыря выполнена сочетанная радикальная операция – левосторонняя гемиколэктомия с ликвидацией колостомы, трансверзоректостомия, цистэктомия с илеоцистопластикой по Хаутману, тазовая лимфодиссекция. Больную совместно оперировали сотрудники отделения колопроктологии и урологии ЦКДК НМХЦ им. Н.И.Пирогова

При ревизии органов брюшной полости установлено, что асцит и отдаленные метастазы отсутствуют, в полости малого таза имеется опухолевый инфильтрат размером 10×10×12 см, включающий среднюю треть сигмовидной кишки, верхушку и дно мочевого пузыря, не распространяющийся на матку и ее придатки, региональные лимфатические узлы не увеличены, в средней трети поперечной ободочной кишки двухствольная колостома, от трансверзостомы до ректосигмоидного отдела толстой кишки располагаются множественные дивертикулы диаметром 5–20 мм с явлениями перидивертикулита.

Вскрыта тазовая брюшина. Поэтапно прошиты и пересечены связки мочевого пузыря. Оба мочеточника выделены на протяжении и отсечены у стенки мочевого пузыря. Вскрыта внутренняя тазовая фасция по обе стороны от шейки мочевого пузыря, дорсальная вена клитора перевязана и пересечена. Мочевой пузырь отсечен от уретры без повреждения стенки влагалища. Произведены цистэктомия и гемостаз ложа мочевого пузыря. Левая половина толстой кишки отделена от проксимальной трети поперечной ободочной кишки (вместе с трансверзостомой) до ректосигмоидного отдела и отсечена. Выполнена тазовая лимфодиссекция. Единным блоком удалены левая по-

ловина толстой кишки, мочевого пузыря, паравезикальная, тазовая и параколическая клетчатка с регионарными лимфатическими узлами. Наложен ректо-трансверзоанастомоз конец в конец с помощью аппарата ЕЕА-31. «Окно» в брыжейке ушито.

На расстоянии 15 см от слепой кишки пересечена подвздошная кишка, выделен ее сегмент длиной 60 см, наложен илео-илеоанастомоз с помощью аппарата GEA-60. Выделенный сегмент подвздошной кишки рассечен по противобрыжечному краю. Сформирован кишечный резервуар по методу Хауфмана и наложен уретронеоцистоанастомоз. В резервуаре нового «мочевого пузыря» имплантированы мочеточники, которые стентированы. Передняя стенка резервуара ушита. Брюшная полость промыта раствором антисептика, осушена и дренирована. Рана брюшной стенки ушита наглухо.

При осмотре макропрепарата: толстая кишка длиной 70 см, в средней трети сигмовидной кишки эндодиффитная циркулярная опухоль длиной 6–7 см, вызывающая сужение просвета кишки до 5 мм и прорастающая в стенку мочевого пузыря, в области верхушки которого участок инфильтрации стенки диаметром 4–5 см.

Послеоперационный период протекал гладко. Рана зажила первичным натяжением. Самостоятельный стул восстановился на 8-е сутки. Стенты из мочеточников удалены на 18-е сутки, позывы на мочеиспускание появились на 4-й неделе. Больная выписана на 25-й день после операции.

Результаты послеоперационного гистологического исследования сигмовидной кишки: опухоль прора-

стает стенку мочевого пузыря, в регионарных лимфатических узлах метастазов рака нет (pT4N0). Опухоль мочевого пузыря инфильтрирует внутреннюю половину мышечного слоя (поверхностную мышцу), в паравезикальной клетчатке метастазов рака нет (pT2aN0), в тканях по краям разреза мочевого пузыря и толстой кишки опухолевый рост отсутствует.

Больная обследована через полгода после операции. Находится под наблюдением онколога (химиотерапия не показана). Жалоб не предъявляет. Масса тела увеличилась на 6 кг. Стул ежедневно оформленный. Испытывает позывы на мочеиспускание через 3–5 ч. При обследовании: в эпигастральной области небольшая послеоперационная грыжа диаметром 2 см, в крови умеренная анемия (э.р. $3,5 \cdot 10^{12}$ /л, Hb 106 г/л), анализ мочи: плотность – 1020, белка и сахара нет, л. 4–10 в поле зрения, эр. нет, клетки эпителия до 20–30 в поле зрения; содержание опухолевых маркеров: СА-19-9 5,3 Е/мл, СЕА 0,73 нг/мл (в норме). УЗИ, КТ, рентгенологическое исследование и цистоскопия: признаков местного рецидива и отдаленных метастазов не выявлено, выделительная функция почек не нарушена, емкость нового «мочевого пузыря» 400 мл, рефлюкса мочи и остаточной мочи нет.

Таким образом, наш опыт свидетельствует, что в многопрофильном учреждении, в котором имеются различные специализированные отделения, возможно планомерное выполнение сложных одномоментных комбинированных и сочетанных операций. Это отражает один из путей развития хирургии и способствует повышению ее эффективности и экономичности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Вашакмадзе Л.А., Ошейчик В.А.* Рак толстой кишки при первично-множественных злокачественных опухолях // Рос. онкол. журн. – 2002. – № 6. – С. 44–48.
2. *Федоров В.Д.* Внедрение одномоментных сочетанных

- операций в хирургическую практику // Жизнь хирурга. – М., 2002. – С. 254–263.
3. *Юрин А.Г.* Множественный колоректальный рак // Вопр. онкол. – 2003. – Т. 49, № 4. – С. 510–517.

SUMMARY

Primary-multifocal malignant tumors of the large intestine

N.N. Krylov, S.N. Nesterov, Ye.G. Nemenov

Primary-multifocal cancer of the large intestine was diagnosed as often as in 7,4% of the cases. Synchronic cancer was more frequent (14 of 22 patients, that undergone surgery), metachronous was seen less often (8 patients). Most of multifocal tumors were limited to the large intestine: multicenter (at 12 of 22) – only at gastro-intestinal organs (systemic) with involvement of large intestine (3 patients), at large intestine and genitourinary organs (non-systemic) – in 7 cases. Large intestine tumors were most frequent in rectum and sigmoid colon. In males multicenter tumors dominated, in females – non-systemic. For multicenter tumors extended radical resections were carried out, for non-systemic – combined radical operations. Results of treatment of multifocal tumors of large intestine were following: postoperative morbidity was 9%, postoperative mortality – 4,5%.

Simultaneous performance of combined and extended operations for multifocal malignant tumors increases efficacy of surgical treatment.

Key words: cancer, large intestine.

Сравнительная оценка точности плоидометрической диагностики предрака и рака шейки матки по результатам гистологических и цитологических исследований

Г.Г. Автандилов, Ю.К. Глухова

Российская медицинская академия последиplomного образования, Москва

РЕЗЮМЕ

На основании результатов сравнительного плоидометрического исследования гистологических и цитологических препаратов при разных стадиях развития рака шейки матки установлено закономерное увеличение количества генетического материала в ядрах опухолевых клеток по мере прогрессирования канцерогенеза. В нормальных клетках плоского эпителия шейки матки плоидность ядер составляет 2,3 с, в группе ЦИН-1 увеличение средней плоидности ядер достигает 3,3 с, при ЦИН-2 – 4,0 с, при ЦИН-3 – 4,5 с, при карциноме – выше 4,5 с. Подтверждена также целесообразность выделения только двух стадий дисплазии шейки матки: низкой и высокой, что позволит уменьшить количество ошибочных заключений.

Ключевые слова: шейка матки, предрак и рак, плоидометрия, диагностика.

Выбор тактики лечения больных с предраковыми и раковыми заболеваниями шейки матки основывается на результатах цитологического и гистологического исследований мазков и биоптатов. Известны случаи, когда даже высококвалифицированные морфологи по-разному трактовали одни и те же препараты, окрашенные рутинными методами [3]. В ряде случаев диагностика носит элементы субъективизма, в связи с чем иногда трудно добиться единообразия в оценке степени выраженности дисплазий и степеней дедифференцировки карцином шейки матки. Это обстоятельство обуславливает необходимость дальнейшего совершенствования и объективизации дифференциальной диагностики данной патологии.

В соответствии с гистологической классификацией ВОЗ опухолей и опухолеподобных состояний шейки матки была выделена группа «цервикальные интраэпителиальные неоплазии» (ЦИН) [7]. Среди последних различают слабую дисплазию – ЦИН-1, умеренную дисплазию – ЦИН-2, тяжелую дисплазию и рак *in situ* объединяют в одну группу – ЦИН-3 [5]. В связи с отсутствием единообразия в цитоло-

гической и гистологической диагностике разных стадий диспластического процесса предложено выделять только две степени интраэпителиальной неоплазии: низкую и высокую, что нашло отражение в последних классификациях по системе Бетезды [6].

В диагностике предраковых заболеваний шейки матки наряду с современными дорогостоящими методами целесообразно использовать комплекс компьютерных морфометрических и плоидометрических методов [2]. Способ исследования, при котором изучают плоидность интерфазных ядер доминирующей популяции клеток, назван плоидометрией [1, 2], и на основе полученных данных в 1972 г. был открыт закон экспоненциального накопления ДНК в ядрах клеток ростковых зон малигнизирующихся тканей. [1, 2]. Проллиферативную активность в новообразованиях оценивают по выраженности синтеза ДНК в интерфазных ядрах клеток, которую определяют по превышению диплоидного уровня показателя плоидности. Работ, в которых бы сравнивались результаты гистологической и цитологической диагностики новообразований шейки матки, с учетом объектив-

Сравнительная оценка диагностических плоидометрических показателей стадий канцерогенеза в шейке матки

Показатель	Норма		ЦИН-1		ЦИН-2		ЦИН-3		Рак	
	гистология	цитология	гистология	цитология	гистология	цитология	гистология	цитология	гистология	цитология
Плоидность, с	2,3*	2,3	3,1*	3,3***	3,9**	4,0*	4,5	4,5***	5,6***	5,7
Увеличение плоидности по сравнению с нормой, с			0,8	1,0	1,3	1,7	1,9	2,2	3,0	3,0
Отношение Г/Ц	1,13		1,0		0,98		1,0		0,98	
ПА	0,6	0,3	1,3	1,3	1,9	2,0	2,5	2,5	3,6	3,7
Отношение Г/Ц	2,0		1,0		0,95		1,0		0,97	
Различие М и Мв	0	0,2	0,4	0,16	0,5	0,6	0,5	0,7	0,8	1,8
КА	0	0	0,04	0,3	0,24	0,34	0,53	0,43	1,16	1,34
Отношение Г/Ц			0,13		0,7		1,2		0,86	
Площадь оптического сечения ядра, пиксели	240	766	286	1169	359	1249	425	1440	512	1713
Отношение Г/Ц	0,3		0,26		0,28		0,3		0,3	
Увеличение площади ядра по отношению к ядру нормальной клетки			1,2	1,52	1,5	1,63	1,77	1,87	2,13	2,23

Примечание. Достоверность различий между соседними последующими группами: * $p < 0,5$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$.

ной оценки выраженности опухолевого роста в доступной нам литературе не найдено.

Цель исследования – сравнительная оценка точности плоидометрической диагностики предрака и рака шейки матки по цитологическим и гистологическим препаратам.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование разных стадий канцерогенеза проводили на мазках и гистологических срезах (толщиной 8 мкм) биоптатов шейки матки, окрашенных по методу Фельгена (55 пациенток). Всего проведено микроспектрофотометрическое исследование 186 полей зрения с типичными участками ЦИН-1, ЦИН-2, ЦИН-3 и карцином шейки матки. Плоидометрические измерения проводили на интерфазных ядрах эпителиоцитов базального слоя [1, 8, 9]. Исследования выполняли на компьютерном анализаторе изображений «Имаджер-ЦГ» с версией программы «Автан-Сан» по методу сравнительной микроспектрофотометрии, разработанному Г.Г. Автандиловым [2].

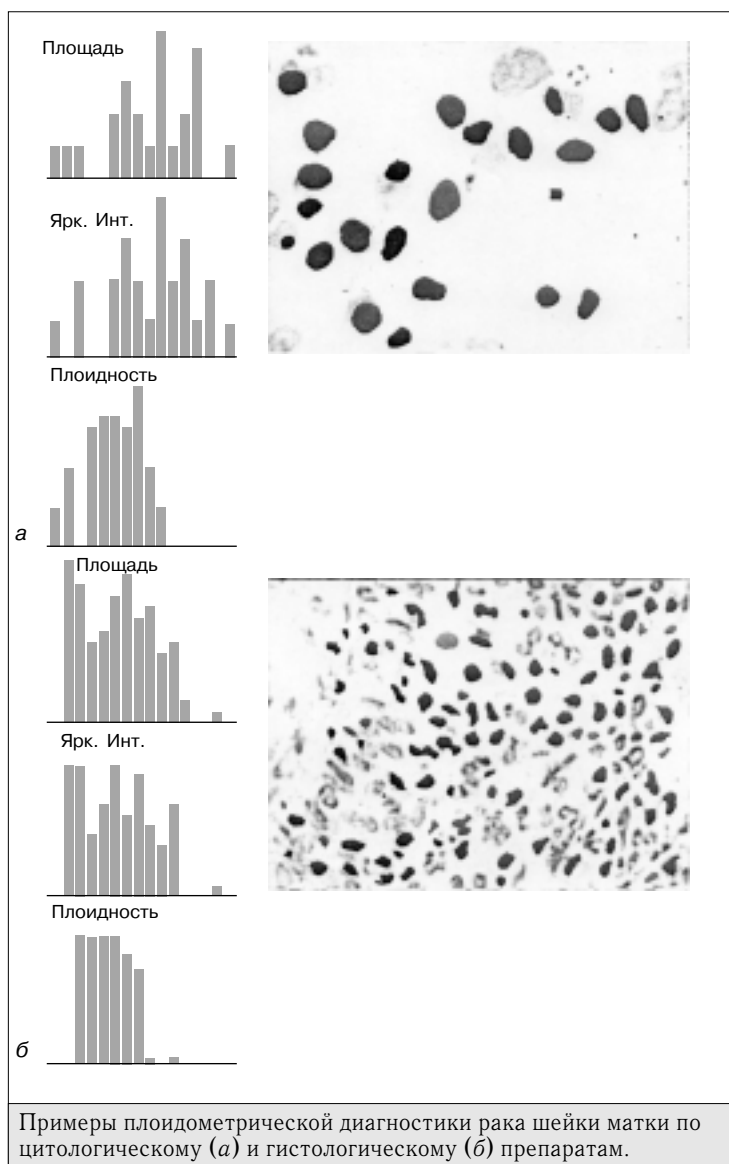
С целью установления «цитологического стандарта плоидности» определяли среднюю интегральную яркость достаточной выборки ядер малых лимфоцитов в центрифугате крови, которую принимали за диплоидный набор хромосом (2 с). Половина указанного стандарта являлась единицей плоидности [2]. «Тканевый стандарт плоидности» в гистологических срезах устанавливали по средней интегральной

яркости ядер малых лимфоцитов в исследуемых срезах. Сведения о плоидности изучаемых эпителиоцитов новообразований автоматически получали на анализаторе путем деления средних показателей интегральной яркости ядер клеток опухоли на половину указанного стандарта плоидности. Полученные данные подвергали статистической обработке. Различия считали достоверными при уровне вероятности безошибочного суждения 0,95.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При микроспектрофотометрическом исследовании гистологических (Г) и цитологических (Ц) препаратов новообразований шейки матки выявлен ряд особенностей, позволяющих уточнить морфологическую диагностику стадий канцерогенеза в шейке матки (см. таблицу и рисунок).

Как следует из данных, представленных в таблице, средние значения плоидности ядер неизменно эпителии шейки матки в цитологических и гистологических препаратах были одинаковыми – 2,3 с, т. е. преобладали парадиплоидные ядра с незначительным количеством паратетраплоидных ядер, готовых к митозу. Такие показатели соответствуют физиологической регенерации эпителии шейки матки и характеризуют процесс гиперплазии нормального клона эпителиоцитов шейки матки без нарушения генома их ядер.



В группе ЦИН-1 увеличение средней ploидности ядер варьировало в пределах от 3,1 до 3,3 с и они были представлены в основном паратриплоидными ядрами.

При ЦИН-2 синтез ДНК в ядрах эпителиоцитов проходил более интенсивно и ploидность ядер достигла в среднем 4,0 с, причем в гистограммах преобладали паратетраплоидные ядра.

В группе ЦИН-3 этот показатель был равен 4,5 с с преобладанием в гистограмме паратетраплоидных ядер. Соотношение показателей средней ploидности ядер в гистологических и цитологических препаратах было близким к единице.

Таким образом, по сравнению с нормальными ядрами эпителиоцитов при ЦИН в них увеличивалось

количество генетического материала по мере прогрессирования канцерогенеза.

При карциномах в гистологических препаратах количество ДНК в ядрах превышало исходные показатели ploидности в 2,4 раза, в цитологических – в 2,6 раза. Схожие показатели свидетельствуют о закономерном накоплении генетического материала в ядрах клеток плоского эпителия при формировании рака шейки матки.

Согласно результатам исследования гистологических срезов, пролиферативная активность клеток новообразований повышалась с 0,6 до 3,6, т. е. в 6 раз, а по данным, полученным при изучении цитологических препаратов, – с 0,3 до 4,0, т. е. в 13 раз. Таким образом, различия в оценке пролиферативных процессов при использовании указанных методов исследования были значительными.

При анализе площади ядер клеток, коррелирующей с их ploидностью, установлено, что ядра в цитологических препаратах в среднем в 2,5 раза больше, чем в гистологических (это связано с методикой изготовления гистологических препаратов: фиксация, обезвоживание, заливка в парафин).

Обнаружена также четкая тенденция к увеличению площади оптического сечения ядер по мере развития злокачественной опухоли: при исследовании гистологических срезов с 1,3 в норме до 2,2 при карциномах, т. е. в 1,7 раза, при изучении цитологических препаратов – с 1,5 до 2,6, т. е. также в 1,7 раза. Таким образом, информация о площади ядер опухолевых клеток может быть учтена при дифференциальной диагностике новообразований шейки матки. По нашему мнению, результаты данного исследования более убедительны, чем данные, полученные при

обычном морфологическом исследовании препаратов.

Следовательно, дополнительное микроспектрофотометрическое исследование гистологических и цитологических препаратов дает возможность уточнить стадию канцерогенеза в шейке матки и установить обоснованный диагноз: доброкачественный процесс в шейке матки (ЦИН-1), пограничное состояние (ЦИН-2 и ЦИН-3) или злокачественное новообразование (карцинома с ороговением и без него). Полученные при пloidометрии данные также свидетельствуют о целесообразности выделения только двух стадий дисплазии шейки матки – низкой и высокой, что позволит уменьшить количество ошибочных заключений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Автандилов Г.Г. Проблемы патогенеза и патологоанатомической диагностики в аспектах морфометрии. – М.: Медицина, 1984 – 288 с.
2. Автандилов Г.Г. Основы количественной патологической анатомии. – М.: Медицина, 2002. – 240 с.
3. Ганина К.П., Коханевич Е.В., Мельник А.Н. Диагностика предопухолевых и опухолевых процессов шейки матки. – Киев: Наукова думка, 1984. – 180 с.
4. Диагностическая медицинская морфометрия: Сборник, посвященный 80-летию Георгия Герасимовича Автандилова. – М.: РМАПО, 2002. – 278 с.
5. International Histological Classification of Tumours. Histological Typing of Female Genital Tract Tumours. – Second Edition. – Geneva: WHO, 1994. – P.81.
6. Lundberg G. The 1988 Bethesda system for reporting cervical/vaginal cytological diagnosis // J. Amer. Med. Ass. – 1989. – Vol. 262. – P. 931 – 934.
7. Richart R.M. A modified terminology for cervical intraepithelial neoplasia // Obstet. Gynecol. – 1990. – Vol. 75. – P. 131 – 133.
8. Steinbeck R.G. Mitotic failure and genome stability in benign, premalignant and malignant human tissues. – Stockholm. 1998. – 198 p.
9. Steinbeck R.G. Proliferation and DNA aneuploidy in mild dysplasia imply early steps of cervical carcinogenesis // Acta oncologica. – 1997. – Vol. 36. – P.3 – 12.

SUMMARY

Comparative assessment of ploidy diagnostic of cervical cancer and premalignant lesion at histological and cytological investigations

G.G. Avtandilov, Yu.K. Glukhova

Comparative ploidy study of histological and cytological specimens at different stages of cervical cancer was carried out. Progressive increase of nuclear genetic material amount in tumor cells was detected along with tumor progression. In normal squamous cervical epithelium the nucleus ploidy was 2,3 c, in CIN-1 group average ploidy of nucleus was increased up to 3,3 c, in CIN-2 – 4,0 c, in CIN-3 – 4,5 c, in carcinoma – over 4,5 c. It is reasonable to select only two grades of cervical dysplasia: low and high, that will reduce the rate of diagnostic errors.

Key words: cervix, premalignant lesion and cancer, ploidy metrics, diagnostics.

Клиническое исследование эффективности и безопасности даприла (лизиноприла) при патологии печени и сопутствующей артериальной гипертензии

О.М. Драккина, М.В. Маевская, О.Н. Корнеева, Д.А. Тутнов, В.Т. Ивашкин

Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова

РЕЗЮМЕ

Даприл (лизиноприл) – единственный пролонгированный ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, которому для проявления эффекта после всасывания не требуется предварительной биоактивации в печени. Он поступает в организм в активной форме, не биотрансформируется в печени и выводится через почки в неизменном виде, поэтому возможно применение данного препарата при нарушениях функции печени. Кроме того, лизиноприл не взаимодействует в печени с лекарственными веществами и алкоголем.

В статье представлены результаты клинического исследования эффективности даприла в лечении артериальной гипертензии и сопутствующей патологии печени.

Ключевые слова: печень, даприл, гепатит, артериальная гипертензия.

ВВЕДЕНИЕ

По статистике Всемирной организации здравоохранения, 30% взрослого населения Земли страдает теми или иными болезнями печени. Эти данные в полной мере относятся и к больным с *артериальной гипертензией* (АГ), поскольку в практике ее лечения применяют гипотензивные средства, требующие биотрансформации в печени. В связи с этим становится особенно актуальным использование антигипертензивных препаратов, не метаболизирующихся в печени и не ухудшающих ее функциональное состояние.

Несомненно, что систематическое лечение АГ уменьшает частоту осложнений сердечно-сосудистых заболеваний. Так, *диастолическое артериальное давление* (ДАД) ниже исходных значений 90–105 мм рт. ст. снижает риск возникновения инсульта на 35–40%, а ишемической болезни сердца – на 15–20%.

При назначении гипотензивной терапии следует учитывать не только индивидуальную реакцию на препарат и его переносимость, поражение органов-мишеней, возраст больного, влияние некоторых социальных факторов, но и сопутствующие заболевания.

С появлением ингибиторов *ангиотензинпревращающего фермента* (АПФ) принципиально из-

менилось лечение больных с сердечной патологией. Применение в клинике ингибиторов АПФ началось в середине 70-х годов прошлого века с использования *каптоприла* в лечении АГ. С тех пор создано множество препаратов данной группы (более 30 наименований), различающихся по химической структуре и особенностям фармакокинетики.

Даприл (лизиноприл) – антигипертензивный препарат из группы ингибиторов АПФ с пролонгированным действием. Как известно, антигипертензивное действие ингибиторов АПФ основано на способности уменьшать образование ангиотензина II. Благодаря этому устраняется сосудосуживающее действие, снижается выработка альдостерона и антидиуретического гормона и, как следствие, уменьшается задержка натрия и воды в организме и сосудистой стенке, подавляется прямой митогенный эффект ангиотензина II, следовательно, предотвращается развитие и снижается степень выраженности имеющейся гипертрофии и гиперплазии гладкомышечного слоя сосудов и миокарда.

Блокада АПФ вызывает также накопление брадикинина – мощного эндогенного сосудорасширяющего фактора и, как следствие, способствует образованию оксида азота, усиливающего сосудорасширяющее действие ингибиторов АПФ.

Лизиноприл – единственный пролонгированный ингибитор АПФ, который для проявления эффекта после всасывания не требует предварительной биоактивации в печени. Он поступает в организм в активной форме и выводится через почки в неизменном виде, поэтому возможно применение данного препарата у пациентов с нарушениями функции печени. Кроме того, при использовании лизиноприла отсутствует его взаимодействие в печени с лекарственными веществами и алкоголем.

Даприл (лизиноприл) – предпочтительное средство комбинированной терапии с сердечными гликозидами, антикоагулянтными и антиаритмическими препаратами. Не связываясь с белками плазмы крови, он не изменяет фармакокинетику других препаратов.

Надежный контроль гемодинамики обеспечивается однократным приемом препарата и сохраняются на протяжении 24 ч (прием 1 раз в сутки), что способствует высокому комплаенсу. Преимущества даприла особенно привлекательны для его назначения больным с патологией печени.

Для оценки клинической эффективности даприла (лизиноприла) в лечении АГ у больных с сопутствующей патологией печени нами проведено настоящее исследование.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании участвовали 25 пациентов обоего пола в возрасте от 18 до 65 лет с АГ и сопутствующей патологией печени (табл. 1).

Критериями включения в исследование являлись:

- АГ I–II степени;
- сопутствующее заболевание печени вирусной и (или) алкогольной, аутоиммунной этиологии;
- *систолическое АД (САД) – 140–180 мм рт. ст., ДАД – 90–110 мм рт. ст.*

В исследование не включали больных с нестабильной стенокардией, инфарктом миокарда или нарушением мозгового кровообращения в течение последних 3 мес, с дисфункцией почек, вторичной артериальной гипертензией, с противопоказаниями к применению ингибиторов АПФ (индивидуальная непереносимость, выраженный кашель, аллергические реакции), а также женщин в период беременности и лактации.

Пациентов наблюдали 12 нед. По плану предусматривались 4 визита: 1-й – скрининг /рандомизация, 2-й – 1-я неделя, 3-й – 8-я неделя, 4-й – финальный.

Всем больным до и во время исследования назначали медикаментозную терапию с целью улучшения функции печени при ее сопутствующих заболеваниях. За 7 сут до исследования отменяли антигипертензивную терапию.

Во время исследования пациенты принимали *даприл* в виде *монотерапии* или в *комбинации* с другими антигипертензивными препаратами, в частности с *индапамидом*. Проводили исходное кон-

Таблица 1

Характеристика больных, включенных в исследование

Критерий	Значение
Возраст, годы	54,3±1,5
Пол, мужчины/женщины, абс. число	10/15
Исходное АД, мм рт.ст.:	
систолическое	165,0±2,9
диастолическое	96,4±2,1
Алкогольная болезнь печени, абс. число	5
Вирусный гепатит, абс. число	4
Аутоиммунный гепатит, первичный билиарный цирроз, абс. число	6
Неалкогольный стеатогепатит, абс. число	10
Терапия индапамидом, абс. число/%	7/28

трольное обследование, включавшее измерение АД, частоты сердечных сокращений, скрининг анализов крови – клинический и биохимический (с определением уровня общего билирубина, активности АлАТ, АсАТ, щелочной фосфатазы и *γ-глутамилтранспептидазы* – ГГТП, липидного профиля, белковых фракций), электро- и эхокардиографию (конечный диастолический размер, толщину межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка, массу миокарда левого желудочка рассчитывали по стандартным методикам).

После окончания исходного контрольного обследования всем больным назначали даприл на 12 нед. Начальная доза – 5 мг /сут с последующим её титрованием с целью достижения «целевой» дозы – 20 мг/сут. Схема титрования дозы была следующей: во 2-й визит ее увеличивали до 10 мг/сут, в 3-й – до 20 мг/сут. При значении САД выше 90 мм рт. ст. во 2-й визит дополнительно назначали 2,5 мг индапамида.

Критериями прекращения титрования дозы даприла являлись:

- достижение его максимальной «целевой» дозы – 20 мг/сут;
- снижение САД до 120 мм рт. ст., ДАД – до 80 мм рт. ст.;
- развитие клинически значимой гипотонической реакции на терапию ингибиторами АПФ;
- возникновение других побочных реакций – кашля, крапивницы, гиперкалиемии, повышения уровня креатинина в крови и т. п.

Дозу титровали под контролем АД, ЭКГ, ЭхоКГ, результатов биохимического исследования крови, а при необходимости – *суточного мониторинга артериального давления (СМАД)*.

В конце 12-й недели проводили повторное обследование всех пациентов в полном объеме.

Таблица 2

Динамика артериального давления у больных с артериальной гипертензией и сопутствующей патологией печени при применении даприла, мм рт. ст. ($\bar{x} \pm m_{\bar{x}}$)

Артериальное давление	До лечения	Через 1 нед	Через 8 нед	Через 12 нед
Систолическое	165,0±2,9	144,4±1,7	132,2±1,9	129,0±1,7
Диастолическое	96,4±2,1	90,0±1,8	82,4±1,4	81,0±1,0

Дополнительно оценивали переносимость препарата по следующим критериям:

- *отличная* – отсутствие побочных реакций;
- *хорошая* – побочные реакции выявляли только с помощью активного специального опроса;
- *удовлетворительная* – побочные реакции описывал сам больной;
- *неудовлетворительная* – в связи с развитием побочных реакций потребовалось отказаться от лечения.

Полученные данные обрабатывали методом корреляционного анализа с использованием критерия *t* Стьюдента (представлены в виде $\bar{x} \pm m_{\bar{x}}$).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Из числа пациентов, участвовавших в исследовании, максимальная «целевая» доза даприла 20 мг/сут достигнута у 20 (80%). У 5 (20%) пациентов «целевая» доза даприла была 10 мг/сут в связи с развитием клинически значимых гипотонических реакций и снижением АД до 120/80 мм рт. ст. и ниже в сроки до 12 нед. Других побочных реакций, таких, как гиперкалиемия, повышение уровня креатинина в крови, кашель, крапивница и т. п., не отмечалось. Случаев отмены даприла не было.

Отличная переносимость даприла зарегистрирована у 76% больных, *хорошая* – у 24%. Кратность применения даприла (1 раз в сутки) позволила добиться у пациентов 100% комплаенса.

Монотерапия оказалась эффективной у 72% больных: АД нормализовалось у 5 (20%) больных при применении 10 мг/сут диротона и у 13 (52%) – 20 мг/сут. Дополнительное назначение индапамида потребовалось 28% больных.

По данным измерения АД, исходное САД составило 165,0±2,9 мм рт. ст., ДАД – 96,4±2,1 мм рт. ст. Гипотензивный эффект с увеличением продолжительности лечения увеличивался (табл. 2). На 12-й неделе САД снизилось на 21,8%, среднесуточное ДАД – на 16% ($p < 0,05$).

Таким образом, применение даприла в дозе 18,00±1,11 мг в течение 12 нед способствовало нормализации АД у больных с АГ. Включение в комплекс терапии 2,5 мг/сут индапамида позволило достичь желае-

мого снижения ДАД (менее 90 мм рт. ст.) у 6 больных. Выраженный антигипертензивный эффект достигнут практически при полном отсутствии побочных реакций.

В соответствии с критериями эффективности лечения, по данным СМАД, степень снижения среднесуточного АД через 3 мес применения даприла была наибольшей и соответствовала нормальному среднесуточному АД – ниже 135/85 мм рт. ст. Среднее ДАД за сутки, день и ночь после лечения также соответствовало нормальным значениям для каждого периода.

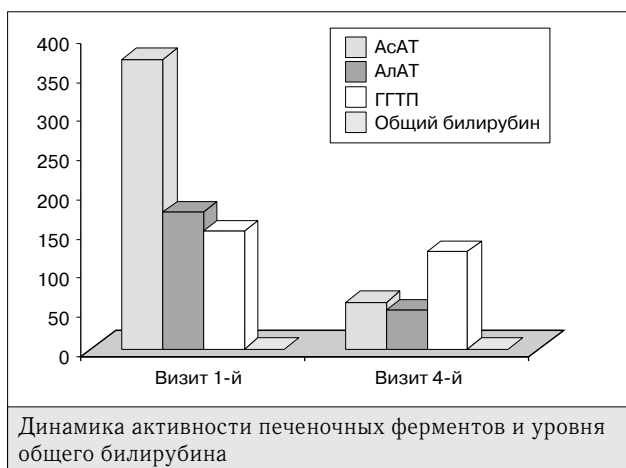
Для оценки АД в утренние часы существуют несколько показателей: систолическое, диастолическое и максимальное АД, время утреннего пика для САД и ДАД, максимальная частота сердечных сокращений. Все эти показатели, особенно пик САД, который снижался на 42%, уменьшались. Это важно, поскольку на период с 6 ч утра до 12 ч дня приходится около 50% случаев инфаркта миокарда и большая часть инсультов.

Современные подходы к лечению АГ предполагают выбор лекарственного препарата, способного обеспечить адекватный контроль за АД в течение 24 ч. Это обуславливает важность длительного измерения АД как метода оценки качества антигипертензивной терапии. Показано, что не только абсолютные значения АД, но и длительность его повышения в течение суток являются важными факторами риска возникновения сердечно-сосудистых осложнений.

При СМАД эффективность антигипертензивных препаратов оценивали не только по степени снижения АД, но и по динамике показателей «нагрузки давлением». К концу наблюдения ИВ уменьшился ($p < 0,05$) и достиг за сутки для САД 35,55±4,06%, а для ДАД достоверно снизился до нормального уровня – 21,99±3,74%.

В период наблюдения препарат не влиял на частоту сердечных сокращений: до начала терапии она составляла 78,92±2,01 в 1 мин, через 12 нед лечения – 74,10±1,58.

Поскольку целью данного клинического исследования являлась оценка эффективности и безопасности применения даприла при сопутствующей патологии печени, оценивали также воздействие препарата на ее функцию. Почти у всех больных, включенных в исследование, были повышены активность



аминотрансфераз, ГГТП и уровень общего билирубина (см. рисунок). Одновременно с назначением гипотензивных препаратов проводили коррекцию и восстановление функции печени.

Исходя из полученных данных, достоверно выявлено, что благодаря своим свойствам и фармакологическому действию даприл является нейтральным

по отношению к печени и не ухудшает её функциональные возможности.

ВЫВОДЫ

1. Применение даприла (лизиноприла) в дозе $18,00 \pm 1,11$ мг/сут в течение 12 нед показало высокую гипотензивную активность и не вызывало побочных реакций, требовавших его отмены.

2. Даприл (лизиноприл) обеспечивает адекватный контроль АД в течение суток. Его антигипертензивный эффект сохраняется и в ранние утренние часы.

3. Выраженное гипотензивное действие лизиноприла в сочетании с уменьшением показателей «нагрузки давлением» способствует снижению риска возникновения сердечно-сосудистых осложнений.

4. Даприл (лизиноприл) нейтрален по отношению к функции печени и не влияет на активность аминотрансфераз и уровень общего билирубина.

5. При заболеваниях печени предпочтительнее назначать даприл (лизиноприл).

Комплаенс в исследовании составил 100%.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Александров А.А. АПФ-ингибиторы: возраст клинического совершенствования // В мире лекарств. – 1998. – № 1. – С. 21.
2. Ольбинская Л.И., Андрушишина Т.Б., Захарова В.Л. Антигипертензивная эффективность по данным суточного мониторирования АД, безопасность и влияние на морфофункциональные показатели сердца ингибитора ангиотензинпревращающего фермента эднита у больных гипертонической болезнью // Кардиология. – 1997. – Т. 37, № 9. – С. 26–29.
3. Хвостова Э.Б. Клиническая эффективность ингибитора АПФ лизиноприла у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями // РМЖ. – 2001. – Т. 9, № 18 (137). – С. 742–746.
4. Chen Y.T., Wang Y., Radford M.J., Krumholz H.M. Angiotensin-converting enzyme inhibitor dosages in elderly patients with heart failure // Amer. Heart J. – 2001. – Vol. 141. – P. 410–417.
5. Chodoff L. Lisinopril: a new ACE inhibitor for the treatment of hypertension and congestive heart failure // Mt Sinai J. Med. – 1990. – Vol. 57. – P. 169–171.
6. Fabris B., Chen B., Pupie V. et al. Inhibition of angiotensin-converting enzyme (ACE) in plasma and tissue // J. cardiovasc. Pharmacol. – 1990. – Vol. 15, suppl. – P. 6–13.
7. Garrison J.C., Jackson E.K. Renin and angiotensin // Hardman J.C., Limbred L.E. Goodman and Gilman's pharmacologic basis of therapeutics. – 9th ed. – N.Y.: McGraw-Hill, 1996. – P. 733–758.
8. Lisinopril. Mosby's GenRx – The complete reference for generic and brand drugs. – 9th ed. – St. Louis: Mosby, Inc, 1999. – 198 p.
9. Perlini S., Muiesan M.L., Cuspidi C. et al. Midwall mechanics are improved after regression of hypertensive left ventricular hypertrophy and normalization of chamber geometry // Circulation. – 2001. – Vol. 103. – P. 678–683.
10. Williams G.H. Converting-enzyme inhibitors in the treatment of hypertension // New Engl. J. Med. – 1988. – Vol. 319. – P. 1517–1525.

SUMMARY

Clinical study of efficacy and safety of Dapril (lisinopril) in liver diseases, combined to systemic hypertension

O.M. Drapkina, M.B. Mayevskaya, O.N. Korneyeva, D.A. Tutnov, B.T. Ivashkin

Dapril (lisinopril) is a unique angiotensin-converting enzyme inhibitor with sustained effect, which does not require initial liver bioactivation. It acts in a body in the active form and is not subjected for biotransformation in the liver. The drug is excreted by kidneys in the unchanged form. Therefore application of this drug is possible at decreased liver function. Moreover, there are no liver interactions with medicines and alcohol at application of lisinopril.

Article presents the results of clinical investigation of efficacy of dapril (lisinopril) in the treatment of systemic hypertension combined to liver pathology.

Key words: liver, dapril, hepatitis, systemic hypertension.

УДК 616.24-002-085.33:577.182.24

Цефтриаксон в лечении внебольничной пневмонии

А.А. Зайцев, М.Б. Миронов, Ю.Г. Тихонов

Кафедра пульмонологии с курсом фтизиатрии Государственного института усовершенствования врачей МО РФ

РЕЗЮМЕ

При лечении 117 больных внебольничной пневмонией с применением цефтриаксона (терцеф®) в режиме монотерапии (цефтриаксон внутривенно) и в рамках ступенчатого лечения (цефтриаксон внутривенно с последующим переходом на цефуроксим аксетил внутрь) проведен сравнительный анализ эффективности (клинической и бактериологической) и переносимости различных режимов антибактериальной терапии. Результаты исследования свидетельствуют, что клиническая и микробиологическая эффективность сопоставима в обеих группах, тогда как частота нежелательных явлений существенно ниже в группе больных, которым проводили ступенчатую терапию.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, цефтриаксон, цефуроксим аксетил, ступенчатая терапия.

По расчетным данным, в нашей стране ежегодно более 1,5 млн лиц в возрасте 18 лет и старше заболевают внебольничной пневмонией (ВП), в связи с чем диагностика, лечение и профилактика этого заболевания входят в число наиболее острых проблем отечественного здравоохранения [6]. Актуальность этой проблемы определяется также постоянным ростом количества антибиотикоустойчивых штаммов основных возбудителей ВП. В частности, во всем мире наибольшему тревогу вызывает повышение устойчивости основного возбудителя пневмонии – *Streptococcus pneumoniae* к пенициллину и другим антибиотикам, часто применяемым в клинической практике [3, 5, 8, 9]. В некоторых странах частота выявления пенициллинорезистентных штаммов достигает 60%,

причем устойчивость к пенициллину обычно ассоциируется с резистентностью к макролидам, тетрациклинам, ко-тримоксазолу и другим препаратам. Между тем, по данным многоцентрового российского исследования ПеГАС-1, доля пневмококков, резистентных к пенициллину, в разных регионах нашей страны составила 9% (при этом всего у 2% штаммов МПК¹ составила 2 мг/мл и выше), однако отмечена высокая устойчивость возбудителя к тетрациклину и ко-тримоксазолу – 24 и 38% соответственно [1]. В то же время сохраняют высокую активность цефалоспорины III поколения, даже при ВП, вызванной пневмококками, умеренно резистентными к пенициллину.

¹ МПК – минимальная подавляющая концентрация.

Несмотря на наличие доступных рекомендаций по лечению ВП, разработанных как зарубежными, так и отечественными исследователями [7], антибактериальная терапия в нашей стране далека от оптимальной. Врачи нередко назначают антибиотики без учета вероятного спектра возбудителей ВП, а также данных о локальной антибиотикорезистентности и продолжают применять гентамицин, ко-тримоксазол, тетрациклин и ципрофлоксацин [2, 4]. В связи с этим особый интерес вызывают исследования, направленные на оптимизацию антибактериальной терапии ВП.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В открытом нерандомизированном исследовании нами изу-

Распределение больных ВП по группам

Группа	Режим дозирования	Всего больных	
		абс. число	%
1-я	Цефтриаксон (внутривенно 7–10 дней)	62	53
2-я	Цефтриаксон (внутривенно 2–3 дня) + цефуроксим аксетил (внутри 5–8 дней)	55	47
Итого ...		117	100

чены эффективность (клиническая и бактериологическая) и переносимость цефтриаксона (терцеф®) в двух группах госпитализированных больных ВП среднего течения. Больным 1-й группы вводили – цефтриаксон по 1 г внутривенно 1 раз в сутки в течение 7–10 дней, 2-й группы – цефтриаксон по 1 г внутривенно 1 раз в сутки в течение 2–3 дней с последующим переходом на цефуроксим аксетил по 500 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 5–8 дней.

В период с февраля по сентябрь 2003 г. обследованы 117 больных ВП в возрасте 18–82 лет (средний возраст $26,8 \pm 16,3$ года). Все больные были госпитализированы в сроки от 1 до 7 дней ($3,4 \pm 2,6$ дня) от начала заболевания. Критериями при установлении диагноза пневмонии служили наличие рентгенологически подтвержденной инфильтрации легочной ткани и, по крайней мере, двух клинических признаков: температура тела 38°C и выше; кашель с задержкой мокроты; физикальные признаки пневмонии (фокус крепитации и/или мелкопузырчатые хрипы, жесткое/бронхиальное дыхание, укорочение перкуторного звука); лейкоцитоз (количество лейкоцитов более $10 \cdot 10^9/\text{л}$) и/или палочкоядерный сдвиг ($> 10\%$).

В 1-ю группу вошли 62 больных, из них 59 (95,2%) мужчин и 3 (4,8%) женщины (средний возраст $28,1 \pm 17,9$ года). Во 2-ю группу включены 55 человек, из них 53 (96,4%) мужчины и 2 (3,6%) женщины (средний возраст $25,6 \pm 14,7$ года) (см. таблицу).

Перечень необходимых методов исследований включал: клинический и биохимический анализы крови, анализ мочи, микроскопия мазка мокроты, окрашенного по Граму, посев мокроты с определением чувствительности выделенных возбудителей к антибиотикам, исследование гемокультуры, рентгенография (крупнокадровая флюорография) органов грудной клетки в двух проекциях (заднепередняя и боковая), плевральная пункция при наличии плеврального выпота.

Материалом для микробиологического исследования послужили: мокрота, бронхиальные смывы, полученные при бронхоскопии, плевральная жидкость. Образцы мокроты считали пригодными для проведения посева, если при бактериоскопии в поле зрения при малом увеличении ($\times 100$) обнаруживали более 25 полиморфно-ядерных лейкоцитов и менее 10 эпителиальных клеток. Идентификацию выделенных микроорганизмов проводили в соответствии с общепринятыми методиками. Этиологическая роль возбудителя считалась доказанной при его концентрации $\geq 10^5$ КОЕ/мл¹.

Оценку чувствительности микроорганизмов проводили диск-диффузионным методом в соответствии с рекомендациями Национального комитета по клиническим лабораторным стандартам США (NCCLS, 2003). Обязательным являлось определение чувст-

вительности *S. pneumoniae* к пенициллину (использовали диски, содержащие 1 мкг оксациллина), цефтриаксону и цефуроксим аксетилу. В случае обнаружения штаммов *S. pneumoniae* с промежуточной резистентностью к пенициллину определяли МПК антибиотика с использованием E-тестов.

Клиническую эффективность цефтриаксона (терцеф®) оценивали на 3–5-й день лечения (при переводе пациента на прием цефуроксим аксетила внутрь – визит 2), в ранние сроки (3–5-й день) после окончания терапии (визит 3), а также спустя 3–4 нед от начала терапии (визит 4). Критериями оценки эффективности служили динамика клинических (лихорадка, кашель, выделение гнойной мокроты, одышка, хрипы, боль в груди, интоксикация) и лабораторных показателей, сроки «рентгенологического выздоровления». Оценку микробиологической эффективности лечения осуществляли во время визитов 3 и 4.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно результатам анализа клинических данных, у 82 пациентов заболевание началось остро, тогда как 35 больных отмечали постепенное развитие болезни с появления недомогания, общей слабости, катаральных явлений в носоглотке. Большое число (45,3%) больных предъявляли жалобы на озноб. У 94 (80,3%) пациентов наблюдалась лихорадка (температура тела 38°C и выше). Длительность лихорадочного периода составила в среднем $4,7 \pm 1,6$ дня. Кашель наблюдался у 98 пациентов, у 94% он был продуктивным. На боль в груди жаловались 93 (79,5%) пациента, причем у 21 обследуемого она была значительно выраженной. Тахикардия (ЧСС в среднем $97,4 \pm 15,3$ в 1 мин) выявлена у 82 (70,1%) больных. Укорочение перкуторного звука отмечено у 75 (64,1%) больных, усиление

¹ КОЕ – колониеобразующая единица.

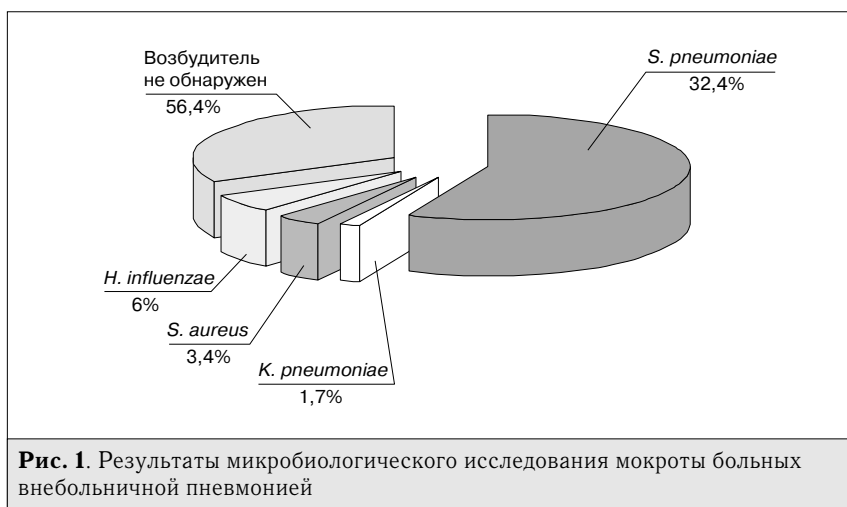


Рис. 1. Результаты микробиологического исследования мокроты больных внебольничной пневмонией

голосового дрожания – у 37 (31,6%). У 47 (40,2%) обследованных выслушивались влажные хрипы на стороне поражения, у 29 (24,79%) – крепитация. Согласно результатам рентгенологического исследования, пневмоническая инфильтрация локализовалась в левом легком у 55 (47%) больных, в правом – у 51 (43,6%), двустороннее поражение легких выявлено у 11 (9,4%) больных. Плевральный выпот диагностирован у 13 (11,1%) пациентов. В остром периоде болезни среднее количество лейкоцитов находилось в пределах от $9,3 \cdot 10^9$ /л до $25 \cdot 10^9$ /л, составив в среднем $(14,2 \pm 1,6) \cdot 10^9$ /л. При этом количество палочкоядерных нейтрофилов в лейкоцитарной формуле равнялось $15,5 \pm 6,3\%$, а в абсолютных цифрах – $(1,9 \pm 1,3) \cdot 10^9$ /л. СОЭ колебалась от 12 до 45 мм/ч, в среднем составив $23,9 \pm 12,1$ мм/ч.

Наиболее частой микробиологической «находкой» в мокроте у обследованных больных являлись *S. pneumoniae* – 38 (32,4%) штаммов и *Haemophilus influenzae* – 7 (6,0%) штаммов, в отдельных случаях выделили *Staphylococcus aureus* – 4 (3,4%) штамма, в 2 (1,7%) случаях пневмония была вызвана *Klebsiella pneumoniae*. У 66 (56,4%) пациентов возбудитель пневмонии не выявлен (рис. 1).

Анализ чувствительности выделенных микроорганизмов к антибиотикам показал, что пневмококки сохраняют 100% чувствительность (Ч) к цефтриаксону и цефуроксим аксетилу. Умеренно резистентные (У/Р) к пеницилину штаммы *S. pneumoniae* составили 7,9%, при этом у 2,6% штаммов наблюдался высокий уровень резистентности (Р) – МПК ≥ 2 мг/л. Частота резистентности пневмококков к эритромицину и тетрациклину составила 10,5 и 21,1% соответственно. В 14,3% случаях выявлены штаммы гемофильной палочки, резистентные к ампициллину, при

этом штаммов *H. influenzae*, резистентных к амоксициллину/клавуланату, цефтриаксону и цефуроксим аксетилу, не установлено (рис. 2, 3). Не выделено штаммов *S. aureus* и *K. pneumoniae*, устойчивых к цефтриаксону и цефуроксим аксетилу, 25% стафилококков были нечувствительны к эритромицину и тетрациклину.

Из 62 больных 1-й группы, которым внутривенно вводили цефтриаксон, полный курс лечения был проведен 57 (91,9%). Длительность лечения составила в среднем 8 ($7,7 \pm 0,7$) дней. У 4 (6,5%) пациентов препарат был отменен спустя 48–72 ч от начала антибиотикотерапии вследствие его неэффективности. Уже на 3–5-й день от начала терапии у 49 (79%) больных регистрировалась нормальная температуры тела. Длительность лихорадочного периода составила в среднем 3 ($3,4 \pm 1,7$) дня. Через 3 дня от начала терапии на кашель жаловались 54 (87,1%) больных, у 52 он был продуктивным. Боль в груди исчезала в среднем к 5–7-му дню. Обращает на себя внимание тот факт, что в ряде случаев (32,3%) стетоакустические признаки пневмонии не определялись уже к 3–5-му дню лечения цефтриаксоном, лишь у 9 больных на 3–5-й

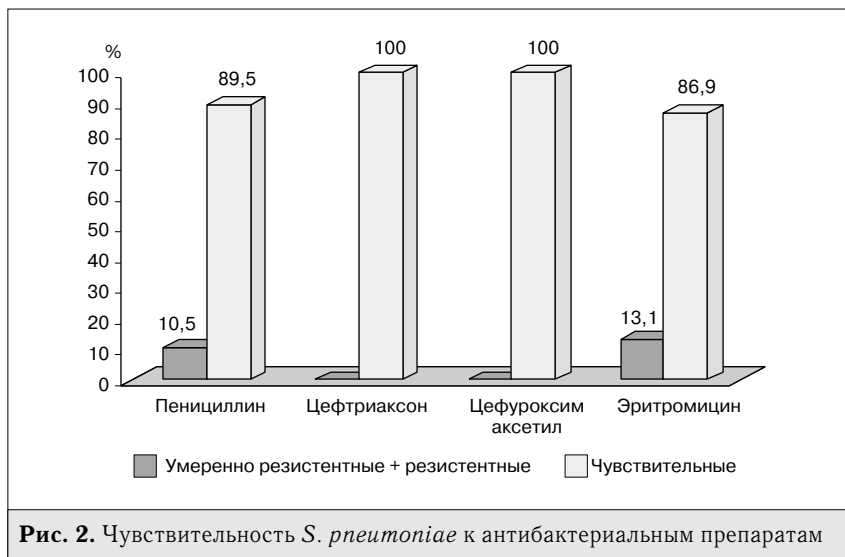


Рис. 2. Чувствительность *S. pneumoniae* к антибактериальным препаратам

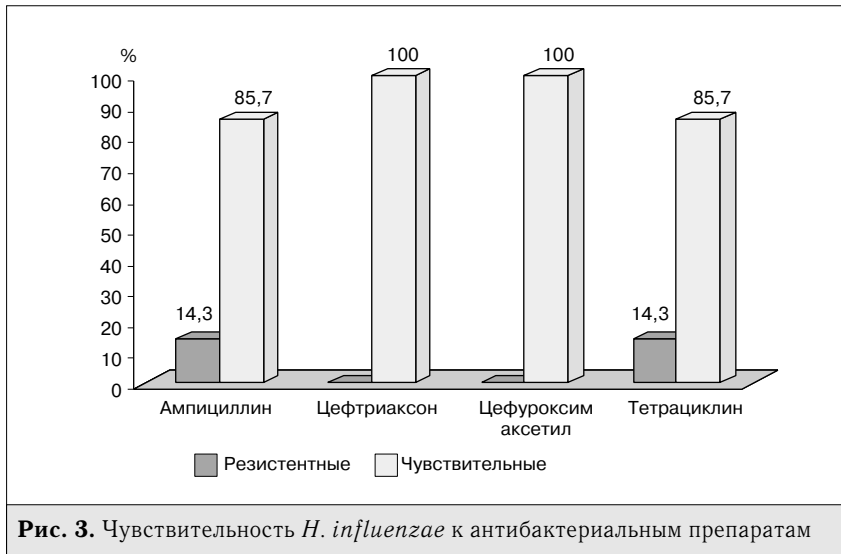


Рис. 3. Чувствительность *H. influenzae* к антибактериальным препаратам

день лечения отмечалось притупление легочного звука. Во время визита 3 (3–5-й день после окончания лечения) жалобы на кашель предъявлял 21 (33,9%) пациент, у 3 (4,8%) выделялось небольшое количество слизистой мокроты.

У большинства (77,4%) больных, которым был проведен полный курс лечения, к 14–15-му дню нормализовалась рентгенологическая картина легких. На момент выписки из стационара у 9 больных (6 пациентов в возрасте 61–80 лет и 3 больных в возрасте 36–60 лет) на рентгенограмме сохранялись остаточные признаки инфильтрации легочной ткани при общем клиническом выздоровлении, что было расценено как клиническое улучшение. В среднем (без учета возраста больных) продолжительность рентгенологического разрешения ВП составила $18,0 \pm 7,9$ дня. У 45 пациентов количество лейкоцитов и СОЭ нормализовались уже к 7–8-му дню от начала лечения, у 12 больных картина периферической крови восстановилась к 12–14-му дню. Слабость, головная боль, общее недомогание сохранялись в течение 2 нед. Средняя длительность пребывания больных в стационаре составила $19,8 \pm 4,2$ дня.

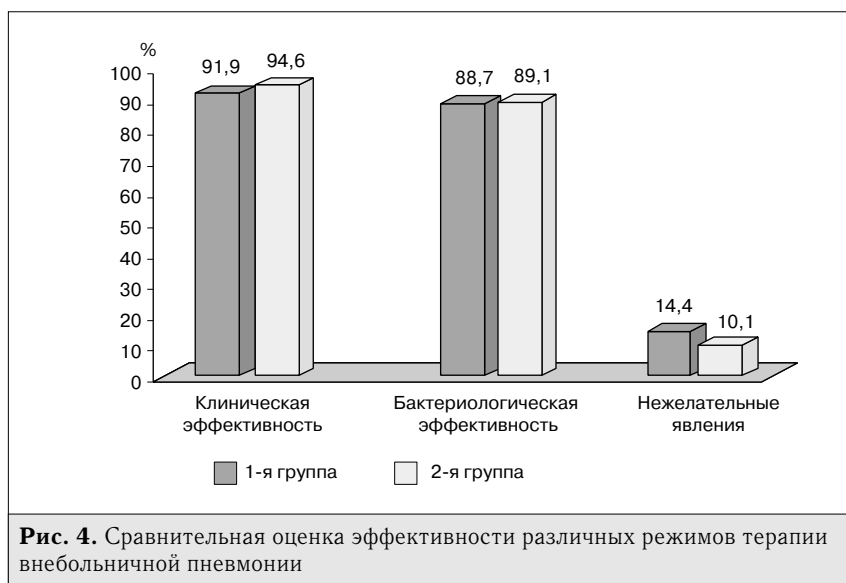
У одного пациента цефтриаксон был отменен на 7-й день из-за появления эозинофилии ($1,6 \cdot 10^9$ /л, или 16%). При внутривенном введении препарата наблюдались следующие постинъекционные осложнения: гематомы у 6 (9,7%) пациентов, флебит у одного (1,6%). Головокружения возникали у 3 больных, один (1,6%) больной предъявлял жалобы на сердцебиение и боль в области сердца. У 3 пациентов на фоне лечения цефтриаксоном отмечено повышение уровня печеночных ферментов (АсАТ, АлАТ), по завершении курса терапии их содержание нормализовалось. Влияния препарата на обмен электролитов (К, Na) не выявлено.

Таким образом, эффективность лечения внебольничной пневмонии цефтриаксоном (терцеф®) составила 91,9%.

Первоначально во 2-ю группу вошли 59 пациентов. У 4 больных путем внутривенного введения цефтриаксона к 3-му дню от начала лечения не удалось добиться стабилизации состояния, поэтому им было рекомендовано принимать препарат внутрь. При переводе больных на прием цефуроксим аксетила внутрь были использованы критерии, предложенные J.A. Ramirez (1995) [5]:

- нормальная температура тела при последовательном измерении ее с интервалом 8 ч;
- уменьшение интенсивности кашля, а также выраженности других респираторных симптомов и явлений интоксикации;
- тенденция к нормализации количества лейкоцитов в периферической крови;
- отсутствие объективных (рентгенологических) признаков прогрессирования очагово-инфильтративных изменений в легких;
- отсутствие нарушений гастроинтестинальной абсорбции;
- согласие (настроенность) больного на прием препарата внутрь.

Из 55 пациентов, вошедших в данную группу, полный курс лечения был проведен 52. У 3 (5,5%) больных цефуроксим аксетил был отменен на 5–6-й день вследствие его неэффективности. На прием препарата внутрь большинство (81,8%) больных переводили на 3-й день лечения, 10 (18,2%) – через 48 ч. Длительность антибиотикотерапии составила в среднем $7,9 \pm 0,8$ дня. У всех пациентов при переводе на прием препарата внутрь регистрировалась нормальная температура тела. Кашель сохранялся в среднем 8–10 дней. Хрипы на стороне поражения у большинства обследованных выслушивались в течение 4–6 дней. У 3 пациентов во время визита 2 сохранялись притупление легочного звука и стетоакустические признаки пневмонии. У 47 (85,5%) больных к 14–16-му дню нормализовалась рентгенологическая картина легких. На 5–6-й день лечения у 3 пациентов на фоне сохранения кашля, боли в груди, общей слабости вновь появилась лихорадка, на рентгенограмме выявлено расширение зоны пневмонической инфильтрации, что было расценено как отсутствие эффекта от лечения. У 5 больных после выписки из стационара сохранялись остаточные рентгенологические призна-



ки инфильтрации легочной ткани при общем клиническом выздоровлении, что трактовалось как клиническое улучшение. В среднем продолжительность рентгенологического разрешения пневмонии составила $16,1 \pm 5,5$ дня. Количество лейкоцитов на фоне лечения нормализовалось в среднем к 8–10-му дню, СОЭ – в течение 2 нед от начала заболевания. Слабость, головная боль, общее недомогание сохранялись 12–14 дней. Средняя длительность пребывания больного в стационаре составила $17,8 \pm 4,3$ дня.

Ни у одного из пациентов цефуроксим аксетил не был отменен из-за побочных реакций. Тошнота при приеме препарата отмечена у 4 (7,3%) больных, боль в эпигастриальной области – у одного (1,8%), кишечные расстройства – у 5 (9,1%).

Таким образом, эффективность ступенчатой терапии (цефтриаксон по 1 г внутривен-

но 1 раз в сутки в течение 2–3 дней с последующим переходом на цефуроксим аксетил по 500 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 5–8 дней) при внебольничной пневмонии составила 94,6%.

С целью оценки бактериологической эффективности во время визитов 3 и 4 собирали мокроту, а также производили бронхоскопию с бронхоальвеолярным лаважем и последующим бактериологическим исследованием промывных вод. Материал для исследования не удалось получить у 47 пациентов 1-й группы и 44 – 2-й; ввиду клинического выздоровления больных данной категории был сделан вывод о предполагаемой эрадикации возбудителя пневмонии. Согласно результатам микробиологического исследования, эрадикация возбудителя достигнута у 8 больных 1-й группы и 5 – 2-й. Вывод о наличии микробиологического рецидива был сделан у 7 и 6 больных соответственно.

Таким образом, бактериологическая эффективность составила 88,7% при монотерапии цефтриаксоном, который вводили внутривенно, и 89,1% при ступенчатом лечении внебольничной пневмонии (цефтриаксон внутривенно с последующим переходом на цефуроксим аксетил внутрь).

Сравнительный анализ эффективности (рис. 4) различных режимов терапии показывает, что интегральная клиническая (случаи излечения и клинического улучшения) и микробиологическая эффективность сопоставимы в обеих группах, тогда как частота нежелательных явлений во 2-й группе (ступенчатая терапия) достоверно ниже ($p < 0,05$), чем в 1-й.

ВЫВОДЫ

1. В связи с высокой эффективностью цефтриаксона и отсутствием выраженной резистентности к нему основных возбудителей пневмонии, цефтриаксон является препаратом выбора при лечении госпитализированных пациентов с внебольничной пневмонией средней тяжести.

2. Ступенчатая терапия внебольничной пневмонии (цефтриаксон внутривенно с последующим переходом на цефуроксим аксетил внутрь) по эффективности не уступает монотерапии (цефтриаксон внутривенно) и ввиду отсутствия большей части нежелательных явлений (постинъекционные осложнения) и меньшей стоимости таблетированной формы препарата предпочтительна при лечении внебольничной пневмонии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Козлов Р.С., Кречикова О.И., Сивая О.В. и др. Антимикробная резистентность *S. pneumoniae* в России: результаты проспективного многоцентрового исследования (фаза А проекта ПеГАС-1) // Клинический журнал «Вестник Российской Федерации». – 2002. – № 4. – С. 267–277.
2. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. /Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. – М.: Боргес, 2002. – С. 33–38.
3. Синопальников А.И., Страчунский Л.С. Новые рекомендации по ведению взрослых пациентов с внебольничной пневмонией // Клинический журнал «Вестник Российской Федерации». – 2001. – Т. 3, № 1. – С. 58–65.

4. *Страчунский Л.С., Козлов С.Н.* Современная антимикробная химиотерапия. – М.: Боргес, 2002.
5. *Чижман М.* Этиология внебольничной пневмонии и резистентность к антимикробным препаратам основных возбудителей инфекций дыхательных путей: европейский взгляд // *Клин микробиол. антимикроб. химиотер.* – 2003. – Т. 5, № 3. – С. 3–5.
6. *Чучалин А.Г.* Актуальные вопросы диагноза в пульмонологии. Пульмонология. Избр. вопр. – 2002, – № 1. – С. 1–7.
7. *Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Яковлев С. В.* и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике // *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.* – 2003. – Т. 5, № 3. – С. 198–224.
8. *Bartlett J. G., Dowell S. F., Mandell L.A.* et al. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. *Infectious Diseases Society of America* // *Clin. Infect. Dis.* – 2000. – Vol. 31. – P. 347–382.
9. *British Thoracic Society.* Guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults // *Thorax.* – 2001. – Vol. 56, N 4. – P. 1–64.
10. *Mandell L.A., Marrie T.J., Grossman R.F.* et al. Canadian guidelines for the initial management of community-acquired pneumonia: an evidence-based update by the Canadian Infectious Diseases Society and the Canadian Thoracic Society // *Clin. Infect. Dis.* – 2000. – Vol. 31. – P. 383–421.
11. *Niederman M.S., Mandell L.A., Anzueto A.* et al. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention // *Amer. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2001. – Vol. 163. – P. 1730–1754.
12. *Ramirez J.A.* Switch therapy in community-acquired pneumonia // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* – 1995. – Vol. 22. – P. 219–223.

SUMMARY

Ceftriaxon in treatment of community-acquired pneumonia*A.A. Zaicev, M.B. Mironov, Yu.G. Tikhonov*

We studied on an example of 117 cases of treatment community-acquired pneumonia with application ceftriaxone i.v. (Tercef®) in a mode of monotherapy, and within the framework of step-down therapy (ceftriaxone i.v. with the subsequent transition on cefuroxime axetil inside per os). The comparative analysis of efficiency (clinical and bacteriological) and bearableness of various modes of antibacterial therapy community-acquired pneumonia is carried out. Results of research have shown, that clinical and microbiological efficiency appeared are comparable in both groups, whereas frequency of the undesirable phenomena appeared much below in the group receiving therapy under the step-down therapy.

Key words: community-acquired pneumonia, ceftriaxon, cefuroxime axetil, step-down therapy

Эффективность циклоферона в лечении поверхностных форм герпетического кератита

И.Б. Максимов, С.Ю. Голубев, А.Л. Коваленко

Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко

РЕЗЮМЕ

Перспективными противовирусными препаратами являются индукторы интерферона, в частности препарат акридинового ряда циклоферон. Показана эффективность влияния циклоферона на репродукцию ВПГ-1 в культуре клеток Vero в сравнении с действием рекомбинантного интерферона (реальдирона). Циклоферон снижает количество внеклеточных вирионов, повышает процент морфологически полноценных частиц, существенно увеличивает относительное число капсидов, лишенных ДНК. Установлено, что циклоферон обладает высокой клинической эффективностью в комплексной терапии поверхностных форм герпетического кератита.

Ключевые слова: вирус простого герпеса, герпетический кератит, индуктор интерферона, циклоферон.

Известны разнообразные клинические формы герпетической инфекции: поражения кожи, слизистой оболочки полости рта, глаз, ЦНС и др. Установлено, что вирусы герпеса участвуют в развитии ОРВИ, поражений ЦНС с развитием энцефалитов и менингоэнцефалитов. В России число больных, госпитализированных по поводу герпетической инфекции, составляет 2 млн в год.

По данным А.А. Каспарова (1994), герпетическая инфекция послужила причиной 55% случаев «корнеальной слепоты», а по сведениям Т.Б. Гайдамаки (2003), исходы герпетического кератитов явились показанием к кератопластике в 14–18,3% случаев [2].

Цикл репликации вируса простого герпеса (ВПГ) хорошо изучен: он имеет отчетливо выраженные стадии, определяемые по морфологическим изменениям в инфицированной клетке. На поверхности вириона представлены 11

белков, 10 из которых гликозилированы (gB–gM). Гликопротеины gB, gD и gE взаимодействуют с молекулами рецепторов на наружной мембране клеток-мишеней. В результате слияния вирусной и клеточной мембран в цитоплазму высвобождаются белки тегумента, находящиеся между наружной вирусной оболочкой и капсидом. Капсиды транспортируются к ядерным порам, где вирусная ДНК высвобождается из капсидов, проникает в ядро и замыкается в кольцо. Белки – продукты трансляции α -генов вируса герпеса 1-го типа (ВПГ-1) – проникают обратно в ядро и индуцируют синтез белков β -генов. На этой стадии хроматин деградирует и распределяется вдоль внутренней поверхности ядерной мембраны. Ядрышки распадаются, γ -цикл репликации приводит к синтезу структурных белков вирионов и образованию «пустых» капсидов, в которые «упаковывается» вирусная ДНК. Сформировавшиеся ви-

рионы аккумулируются в эндоплазматическом ретикулуме и транспортируются во внеклеточное пространство [11]. Воздействие интерферонов на репродукцию ВПГ в культурах тканей приводит к общему снижению продукции ВПГ, увеличению процента дефектных частиц в потомстве и, как следствие, к снижению инфекционности вирусного потомства [8–10, 12, 14]. В морфогенезе ВПГ это проявляется значительным уменьшением количества зрелых экстрацеллюлярных вирионов.

Терапия герпетической инфекции сопряжена со значительными трудностями, которые обусловлены способностью вируса длительное время персистировать в организме. В настоящее время имеется некоторый выбор лекарственных антигерпетических препаратов, каждый из которых имеет достоинства и недостатки. Так, терапия препаратами – аналогами нуклеозидов типа ацикловира мо-

Таблица 1

Влияние циклоферона и α_2 -интерферона (реальдирона) на репродукцию вируса простого герпеса в культуре клеток Vero

Препарат	Время достижения 100% ЦПД, ч	Инфекционность вирусного потомства, lg ЭИД ₅₀ *
Контроль	48	7,2±0,22
Циклоферон, 50 мг/кг	72	4,7±0,36
Реальдирон, 150 МЕ/мл	72	5,7±0,28

* ЭИД – эффективная инфекционная доза.

жет вызвать иммуносупрессию и увеличивает вероятность возникновения штаммов ВПГ, резистентных к препарату [13].

Перспективными противовирусными соединениями широкого спектра действия являются индукторы интерферона, в частности препарат акридинового ряда циклоферон [3, 4–6]. Препарат хорошо зарекомендовал себя при лечении ряда заболеваний вирусной и другой этиологии, в том числе герпетической инфекции.

На *первом этапе* проведенного нами исследования изучено действие циклоферона на репродукцию ВПГ-1 в культуре клеток Vero в сравнении с действием рекомбинантного α_2 -интерферона (реальдирона).

В исследовании использовали клетки Vero (почка зеленой мартышки) из коллекции клеточных культур НИИ гриппа РАМН, тестированные на отсутствие микоплазмы. Клетки культивировали на среде DMEM с 2% эмбриональной телячьей сыворотки, 30 мкг/мл тилозина и 40 мкг/мл гентамицина. Для заражения клеток использовали ВПГ-1, штамм ЕС, из музея вирусов НИИ гриппа РАМН. Вирус выращивали в культуре клеток Vero. Опытные культуры обрабатывали циклофероном в концентрации 50 мг/мл (189 мкМ). Реальдирон применяли в концентрации 150 МЕ/мл. Во всех опытных культурах выполняли титрование инфекционности вирусного потомства.

В контрольной культуре вирус сохранился в таком же количестве, но химиопрепараты отсутствовали. Параллельно отмечали период времени после инфицирования культуры, в течение которого достигалось 100% цитопатогенного действия (ЦПД) – полная деструкция клеточного монослоя. Одновременно проводили контроль токсичности циклоферона и реальдирона по степени интактности клеточного монослоя в присутствии препаратов.

При определении токсичности препаратов установлено, что в использованных концентрациях они не проявляли цитотоксического действия. Результаты изучения действия препаратов на активность вируса герпеса и инфекционность вирусного потомства приведены в табл. 1.

Как видно из данных, представленных в табл. 1, циклоферона и реальдирон оказывали слабовыраженное влияние на титры вируса в культуре клеток. Вместе с тем присутствие циклоферона задерживало проявление ЦПД вируса. В контрольной культуре 100% ЦПД наблюдали через 48 ч после заражения, тогда как в культуре с циклофероном – через 72 ч. Инфекционность вирусного потомства снижалась в присутствии обоих препаратов, в большей степени при использовании циклоферона.

В ходе морфологических исследований установлено, что клетки, инфицированные ВПГ-1,

через 36 ч после заражения были увеличены и имели неправильные очертания вследствие выростов наружной клеточной оболочки. В кариоплазме обнаружены ДНК-содержащие нуклеокапсиды с электронно-плотной сердцевиной и отдельные светлые «пустые» капсиды ВПГ-1 размером 80–90 нм (рис. 1, а). Капсиды локализовались по периферии ядра. В процессе отпочковывания от внутреннего слоя ядерной мембраны вирионы приобретали внешнюю оболочку и скапливались в межмембранном пространстве (рис. 1, б). После слияния оболочки с внешней ядерной мембраной безоночечные капсиды высвобождались в цитоплазму, а затем отпочковывались в просветы вакуолей, вновь покрываясь внешней оболочкой. Вирионы транспортировались в вакуолях к поверхности клетки (рис. 1, в) и выбрасывались в межклеточное пространство (см. рис. 1, а).

Клетки, зараженные ВПГ-1, при применении циклоферона имели более сохранные органеллы, чем в контроле в отсутствие химиопрепарата. Вирусные капсиды располагались по периферии ядра большими скоплениями, большинство из них имели тороидальную сердцевину и были, в отличие от контрольных культур, лишены ассоциированного с ней электронно-плотного материала (ДНК) (рис. 2, а). Вместе с тем гораздо реже, чем в контроле, встречались и зрелые нуклеокапсиды. Значительная часть внеклеточных вирионов также не содержала ДНК (рис. 2, б).

Обработка инфицированных культур реальдином не влияла на процессы внутриядерного синтеза капсидов и упаковки в них ДНК, однако в значительной мере угнетала процесс покрывания вирионов наружной оболочкой. Это приводило к накоплению вирусных нуклеокапсидов, лишенных оболочки, во внеклеточном пространстве (рис. 3).

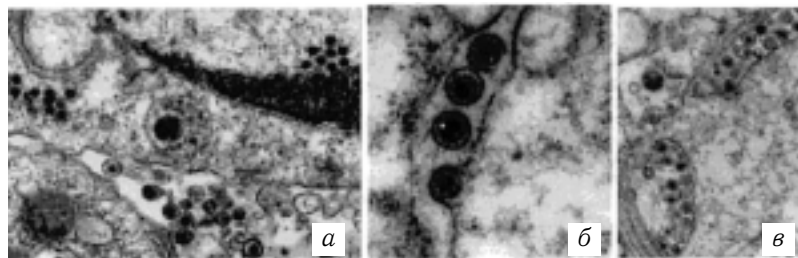


Рис. 1. Морфогенез репродукции ВПП-1 в клетках Vero в отсутствие химиопрепаратов.

а – ДНК-содержащие капсиды в ядре и цитоплазме клетки, сформированные вирионы в межклеточном пространстве; *б* – вирионы, отпочковывающиеся от внутренней ядерной мембраны клеток и накапливающиеся в межмембранном пространстве; *в* – оболочечные частицы ВПП-1 в вакуолях клеток в процессе перемещения к наружной клеточной мембране. Ув. 60 000 (*а, б*), 45 000 (*в*)

При подсчете зрелых и морфологически неполноценных (лишенных оболочки) вирусных частиц, образующихся в клетках при

применении циклоферона и реальдирона, установлено, что под действием циклоферона уменьшается количество внеклеточных вирио-

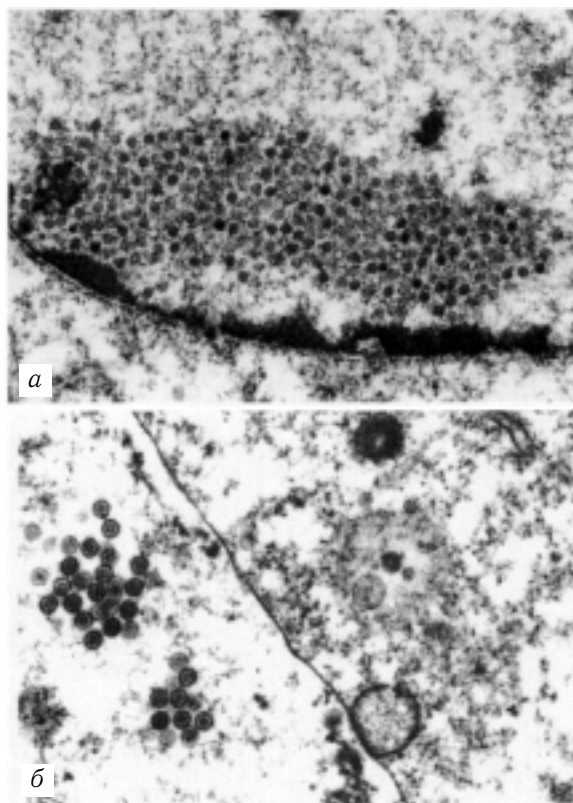


Рис. 2. Репродукция ВПП-1 в клетках Vero при применении циклоферона *а* – скопления капсидов ВПП-1, не содержащих ДНК в ядре клетки; *б* – внеклеточные вирионы, имеющие дефекты морфогенеза. Ув. 45 000

нов и повышается процент морфологически неполноценных частиц, причем эти эффекты были более выраженными, чем при использовании интерферона. То же можно отметить и относительно состава внутриядерных капсидов, в которых циклоферон существенно увеличивал относительное количество капсидов, лишенных ДНК (табл. 2).

Таким образом, циклоферон оказывает дополнительное по сравнению с реальдином вирусингибирующее действие, проявляющееся на стадии синтеза и/или инкапсидации вирусной ДНК. Полученные в ходе исследований сведения о морфогенезе репликации вируса герпеса в клетках соответствуют последним данным других авторов [13].

Способность циклоферона индуцировать выработку эндогенного интерферона, с одной стороны [1], и его прямое ингибирующее воздействие на процессы репродукции ВПП-1, с другой, в сочетании с низкой токсичностью делают его перспективным средством лечения заболеваний, вызываемых вирусами герпеса.

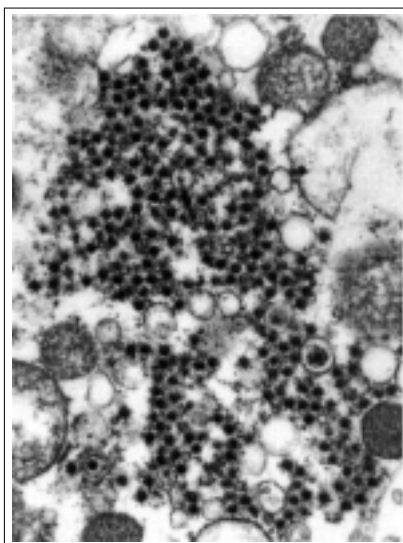


Рис. 3. Морфогенез репродукции ВПП-1 в клетках Vero при воздействии интерферона. Внеклеточные нуклеокапсиды ВПП-1, не имеющие оболочки. Ув. 40 000

Таблица 2

Влияние циклоферона и реальдирона на состав популяции вируса простого герпеса в клетках Vero

Препарат	Внеклеточные вирионы		Внутриядерные капсиды	
	всего на 50 клеток, штук	Количество капсидов без оболочки, %	всего на 50 клеток, штук	Количество капсидов без оболочки, %
Контроль	2435	26	956	13
Циклоферон, 50 мг/кг	787	89	1170	91
Реальдирон, 150 МЕ/мл	943	41	806	38

Таблица 3

Результаты лечения больных с поверхностными формами герпетического кератита

Препарат	Число больных	Средний срок (продолжительность) (дни)			
		эпителизации	резорбции инфильтрата	начала ремиссии	койко-дня
Контроль	25	16,3 ± 1,2**	21,8 ± 2,0**	10,6 ± 1,1**	22,4 ± 1,4**
Циклоферон	29	7,6 ± 0,7**	11,9 ± 0,7**	3,7 ± 0,3	11,9 ± 1,4**
Полудан*	65	8,6 ± 0,9	12,5 ± 1,0	4,0 ± 0,3	14,6 ± 1,2

* Данные А.А.Каспарова (1994).

** $p < 0,001$.

Второй этап исследования – обследование и лечение 54 пациентов с поверхностными формами герпетического кератита, которой была проведена комплексная терапия циклофероном. Контрольную группу составили 25 больных, получавших традиционное лечение. В качестве сравнения использованы результаты лечения больных офтальмогерпесом известным индуктором интерферона полуданом [7].

У всех пациентов отмечался острый период заболевания, ни один из них в течение 3 мес до настоящего исследования не принимал препаратов интерферона, иммуномодуляторов, стероидных гормонов.

Проведено стандартное офтальмологическое обследование: определение остроты зрения, ре-

фрактометрия, исследование чувствительности роговицы, поля зрения, внутриглазного давления.

Циклоферон вводили внутримышечно по 250 мг один раз в сутки через день в течение 7–10 дней в зависимости от тяжести воспалительного процесса [6]. Курсовая доза составляла от 1250 до 2500 мг.

Анализ клинических результатов показал, что лечение с применением циклоферона было эффективным у 94,4% больных. При сравнительной оценке результатов лечения по стандартным критериям отмечено достоверное уменьшение сроков стихания воспалительных явлений и эпителизации (табл. 3).

В группе больных, получавших циклоферон, острота зрения повысилась у 92,5%, в контрольной

группе – у 6 и не изменилась у 14 больных (24 и 56% соответственно).

Введение циклоферона внутримышечно по 250 мг через день в течение 5–10 дней не вызвало у больных осложнений, ухудшения симптоматики основного заболевания и самочувствия. Показатели внутриглазного давления, поля зрения, рефракции не ухудшились. Не отмечено аллергических реакций на препарат и не выявлено побочных эффектов, из-за которых потребовалось бы отменить препарат.

Таким образом, на основании представленных данных можно сделать заключение, что циклоферон высокоэффективен в комплексной терапии поверхностных форм герпетического кератита и в этом отношении не уступает полудану.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баринский И.Ф., Давыдова А., Гривенча С.Л., Лазаренко А.А. Эффективность индукторов интерферона ридостина и камедона в

профилактике и лечении экспериментальных α - и флавивирусных инфекций // *Вопр. вирусол.* – 1996 – Т. 41, №3 – С. 133–135.

2. Гайдамака Т.Б. Послойная и

сквозная кератопластика при экспериментальном герпетическом стромальном кератите // *Офтальмол. журн.* – 2003. – № 5. – С. 53–59.

3. *Егоров Е.А., Астахов Ю.С., Ставицкая Т.В.* Офтальмофармакология. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. – 464 с.
4. *Ершов Ф.И.* Антивирусные препараты. – М.: Медицина, 1998. – 192 с.
5. *Ершов Ф.И., Романцов М.Г., Коваленко А.Л.* Циклоферон 12.5% для инъекций: итоги и перспективы клинического применения. – СПб, 1999. – 79 с.
6. *Ершов Ф.И., Коваленко А.Л., Романцов М.Г., Голубев С.Ю.* Циклоферон // Клиническая фармакология и терапия: Руководство для врачей. – М. – СПб, 1998. – 109 с.
7. *Каспаров А.А.* Офтальмогерпес. – М.: Медицина, 1994. – 224 с.
8. *Chatterjee S., Bums P., Whitely R.J., Kern E.R.* Effect of (S)-l-[(3-hydroxy-2-phosphonyl methoxy) propyl] cytosine on the replication and morphogenesis of herpes simplex virus type 1 // *Antiviral Res.* – 1992. – Vol. 19, N 3. – P. 181–192.
9. *Holberg-Petersen M., Bohmer E., Namork E., Degre M.* Effect of interferon treatment on expression of gC and gE glycoproteins in herpes simplex virus-infected cells // *APMIS.* – 1991. – Vol. 99, N 4. – P. 307–315.
10. *Klotzbucher A., Mittnacht S., Kirchner H., Jacobsen H.* Different effects of IFN gamma and IFN alpha/beta on “immediate early” gene expression of HSV-1 // *Virology.* – 1990. – Vol. 179, N 1. – P. 487–491.
11. *Mettenleiter T.C.* Herpesvirus assembly and egress // *J. Virol.* – 2002 – Vol. 76, N 4 – P. 1537–1547.
12. *Munoz A., Carrasco L.* Formation of non-infective herpesvims particles in cultured cells treated with human interferon // *J. Gen. Virol.* – 1984. – Vol. 65. – Pt. 6. – P. 1069–1078.
13. *Schacher S., Garweg J.G., Russ C., Bohnke M.* Die Diagnostik der herpetischen Uveitis und Keratouveitis // *Klin. Mbl. Augenheilk.* – 1998. – Bd 212, H.5. – S.359–362.
14. *Taylor J.L., Little S.D., O'Brien W.J.* The comparative anti-herpes simplex virus effects of human interferons // *J. Interferon Cytokine Res.* – 1998. – Vol. 18, N 3. – P. 159–165.

SUMMARY

Efficacy of cycloferone in treatment of superficial herpetic keratitis

I.B. Maximov, S.Yu. Golubev, A.L. Kovalenko

Syndrome of euthyroid pathology is the alteration of thyroid tests in patients with various somatic diseases without organic lesions of thyroid gland. Main factors and conditions promoting thyroid dysfunction, probable pathogenic mechanisms and variants of euthyroid pathology syndrome are highlighted at the article. Significance of this syndrome in patients with ischemic heart disease, as well as the reasons and possible means of its correction are discussed.

Key words: cycloferone, herpetic keratitis, ischemic heart disease, euthyroid pathology.

Бесконтактная телевидеокомпьютерная ректальная сфинктерометрия

В.Л. Ривкин, В.А. Устинов, А.С. Бронштейн

Центр эндохирургии, Москва

РЕЗЮМЕ

Разработана телевидеокомпьютерная система, состоящая из компьютера и миниатюрной видеокамеры (с источником света), вмонтированной в сиденье стандартного унитаза. В физиологичном для дефекации положении тела (сидя на унитазе) по специальной программе производят посекундную съемку функционального состояния анального сфинктера в покое и при волевом сокращении, а затем анализируют изображение кадров видеоклипа. Полученные сфинктерограммы позволяют определить величины тонуса и волевого сокращения мышц анального сфинктера, что важно для изучения нормальной функции запирающего аппарата прямой кишки и его патологических изменений.

Ключевые слова: анальный сфинктер, прямая кишка, сфинктерография.

Сложный механизм анальной континенции реализуется содружественным действием мышц прямой кишки и тазового дна.

Внутренний гладкомышечный анальный сфинктер находится в постоянном тонусе и замыкает задний проход в покое, а волевое сокращение мышц наружного сфинктера (*mm. levatores, puborectalis*) усиливает замыкательную функцию при заполнении ампулы прямой кишки каловыми массами до появления адекватных условий для дефекации [1, 3, 5, 6].

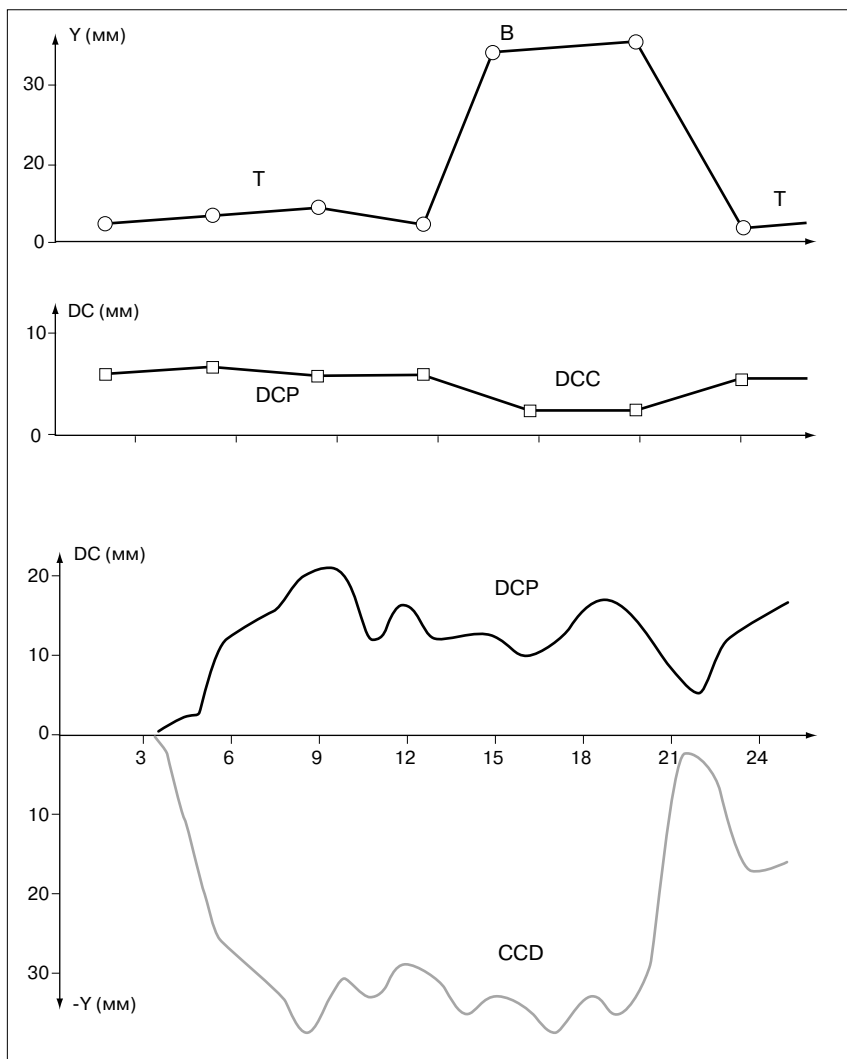
Измерение тонуса (Т) и волевого сокращения (В) ректального сфинктера человека необходимо как с целью изучения параметров анального держания в норме, так и для выявления формы и степени анальной недостаточности врожденного или посттравматического (в том числе послеоперационного) генеза.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для решения поставленных задач нами разработана специальная конструкция, содержащая миниатюрную цифровую видеокамеру стандарта «Digital-8» с собственным источником света, работающая в автоматическом режиме от встроенного аккумулятора (5 В) под управлением компьютерной графической программы типа «Pinnacle». Видеокамера прикреплена к нижней части стандартного сиденья унитаза [7] и соединена длинным (до 10 м) кабелем, например через USB-порт (бесконтактная телевидеокомпьютерная сфинктерометрия), с компьютером, установленным в соседнем помещении.

Функцию заднепроходного сфинктера пациента исследуют по видеоклипу: тонус сфинктера и его волевые сокращения фиксируют на видеокдрах, при этом происходит телевидео запись положения сфинктера последовательно в

состоянии физиологического покоя (параметры Т и DCP), при активном волевом сокращении (параметры В и DCC) и во время акта дефекации (параметры DCD и CCD), играющего роль естественного стимулятора работы мышц тазового дна. При этом пациент находится в естественном, физиологическом для дефекации положении – сидя на унитазе в отдельной туалетной комнате, а врач располагается перед экраном компьютера в другом помещении. Во время сфинктерометрии он дает больному рекомендации расслабить или сократить мышцы заднего прохода, следит за исполнением команд и ходом исследования по видеосюжету на экране компьютера. При этом отсутствует механический контакт регистрирующего устройства непосредственно с анальным сфинктером, т. е. обеспечивается гигиеничность исследования. Перед его началом отработывают правильность выполнения необходимых процедур: усаживание пациента



Результаты бесконтактного телевидеокомпьютерного мониторинга функционирования анального сфинктера пациента.

В покое – параметр Т (1–4-я секунды видеоклипа) и при волевом сокращении – параметр Т (5–6-я секунды видеоклипа) как функция времени – верхняя часть рисунка. Изменения диаметра DC сфинктера в покое (параметр DCP) и во время волевого сокращения (параметр DCC) – средняя часть рисунка. Изменения диаметра анального сфинктера во время акта дефекации (параметр DCD), а также вертикальные смещения Y этого сфинктера (параметр CCD) – нижняя часть рисунка.

На оси абсцисс – время (в секундах); на оси ординат (Y) – амплитуда смещений сфинктера (в миллиметрах) относительно базового уровня (за базовый, или «нулевой», уровень принят уровень сиденья унитаза).

на сиденье унитаза, оптимальное пространственное расположение объектива видеокамеры под определенным углом к заднему проходу, подбор электронных фильтров для последующей цветной высокоскоростной видеосъемки (30 кадров в секунду) и др.

Оценку параметров Т (тонус сфинктера в покое) и В (активное волевое сокращение поперечнополосатой мускулатуры наружного анального сфинктера, осуществляемое пациентом по просьбе врача), а также других параметров работы сфинктера (линейная и объемная

скорости движения сфинктера в пространстве, изменения его диаметра при дефекации и др.), например в послеоперационном периоде, производят методом построения графиков движений объекта съемки на видеокадрах, зафиксировавших его графические координаты в зависимости от функционального состояния и времени.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Предложенная нами методика позволяет получить натуральное изображение как формы, так и функционального состояния анального сфинктера в покое и при волевом сокращении, а также их графическое изображение (см. рисунок). На видеокадрах четко видны функциональные изменения: уменьшение диаметра анального кольца при произвольном сокращении сфинктера и перемещение этого кольца вверх при втяжении анальной воронки во время волевого сокращения; динамика смещений сфинктера во время акта дефекации. При этом получают косвенное визуальное представление о работе мышц наружного сфинктера (mm. levatores, puborectalis), например до и после хирургических операций.

Проведенные нами исследования дают возможность проанализировать основной количественный параметр – расстояние от кожи ягодиц (линия сиденья унитаза) до контуров анального кольца в покое. Это расстояние равнялось в среднем 15 мм (при 10 измерениях у 10 практически здоровых неотобранных мужчин и женщин в возрасте от 20 до 50 лет), причем внутренний диаметр анального кольца в покое составлял около 10 (9–11) мм.

Высота (глубина) концентрического сужения (воронки) анального сфинктера (параметр В) при его сокращении (волевым втягиванием) составила в среднем 25 мм, тогда как диаметр переместившегося при этом вверх анального кольца

был равен примерно 7 мм с незначимой (недостовой) разницей у мужчин и женщин.

Полученные нами видеографические параметры аноректальной зоны могут быть использованы при разработке видеосемиотики проктологических заболеваний, для получения более точного и наглядного представления о тоне и волевом сокращении анального сфинктера, а также о динамике мускулатуры тазового дна в физиологических условиях или в послеоперационном периоде.

Анализ методик анальной сфинктерометрии, используемых проктологами России, позволяет считать, что эти методики, основанные на введении измерительного инструмента в задний проход, не могут дать истинного представления о нормальной или патологически измененной функции запирающего аппарата прямой кишки, так как усилия мышечных структур сфинктера направлены

на удержание инородного тела в заднем проходе.

Основные параметры тоне и волевого сокращения анального сфинктера измеряют в граммах [2, 4]. Установлено, что тоне сфинктера у мужчин в среднем составляет 427 г, у женщин – 387 г, волевое сокращение – соответственно 196 и 176 г. Таким образом, суммарное максимальное усилие равно 623 г у мужчин и 563 г у женщин. Это усилие частично используется на удержание инородного тела (металлические бранши сфинктерометра, баллоны и др.).

Разработанная нами виртуальная сфинктерометрия (и сфинктерометрия) должна облегчить клиницисту-проктологу решение ряда задач диагностики и, что немаловажно, документированной фиксации различных нарушений функции запирающего аппарата прямой кишки. Это особенно актуально в детской проктологии, когда возникает необходимость

измерения тоне и силы анального сфинктера у маленьких детей при врожденных пороках развития каудальной части тела. Пока такие измерения проводят с большим трудом вследствие необходимости введения в задний проход ребенка инородного тела – измерительного инструмента, что, во-первых, позволяет получить лишь приблизительные сведения о функции мышц сфинктера, а во-вторых, является очень болезненной процедурой и формирует у маленького пациента отрицательное отношение к врачу.

Методика позволяет определять как визуально, так и графически и другие патологические изменения: выпадение прямой кишки и(или) геморроидальных узлов, изменение формы анального кольца при травмах, функциональные нарушения дефекации (дефекография и дефекометрия, например при запорах или в послеоперационном периоде).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Аминев А.М.* Руководство по колопроктологии. Т. 1. – Куйбышев, 1965.
2. *Гельфенбейн Л.С.* Исследование функции сфинктера заднего прохода. Новейшие достижения проктологии. – М., 1966. – С. 334–338.
3. *Назаров Л. У.* Свищи прямой кишки. – М.: Медицина, 1966. – С. 12–17.
4. *Ривкин В.Л., Бронштейн А.С., Файн С.Н.* Руководство по колопроктологии. – М.: Медпрактика, 2001. – С. 23–30.
5. *Рыжих А.Н.* Хирургия прямой кишки. – М.: Медицина, 1956. – С. 3–21.
6. *Тимербулатов В.М., Саламов К.Н., Каланов Р.Г., Ишимов Н.С.* Парапроктит. – Уфа, 1998. – С. 39–45.
7. *Устинов В.А., Ривкин В.Л., Бронштейн А.С.* Способ исследования функции запирающего аппарата прямой кишки человека: Патентная заявка РФ. № 2003105263 от 25 февраля 2003 г.
8. *Swash M., Henry M.* Coloproctology and Pelvic floor. – London, 1985. – Ch. 1, 2.

SUMMARY

Non-contact videomonitoring rectal sphincterometry

V.L.Rivkin, V.A.Ustinov, A.S.Bronstein

The videomonitoring system consisting of computer and miniature videocamera (with a source of light), built in a seat of standard toilet bowl, is developed. The functional state of anal sphincter is recorded once per second at physiologic posture (sitting on a toilet bowl) at rest and at voluntary contractions under special program, with subsequent analysis of the videoclip frames. Obtained sphincterograms allow to determine background tension of the anal sphincter and that at voluntary contractions of muscles. This is important for studying the function of the rectum obturator mechanism and for diagnosing its pathology.

Key words: anal sphincter, rectum, sphincterography.

УДК 616.133-004.6

Атеросклероз сонных артерий: новые технологии диагностики, лечения и профилактики отдаленных последствий

Ю.Б. Белоусов, И.Д. Стулин

Кафедра клинической фармакологии РГМУ Минздрава России, кафедра нервных болезней МГМСУ Минздрава России

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Сосудистые заболевания головного мозга, прежде всего инсульт, являются одной из основных причин инвалидизации и смертности населения. В развитых странах заболеваемость инсультом составляет 2900 случаев (500 переходящих нарушений мозгового кровообращения и 2400 инсультов) на 1 млн населения в год, причем 75% инсультов являются первыми. Распространенность инсульта в той же популяции составляет 12 000; каждые 7% (около 800 человек ежегодно) заболевают повторно. На экономически развитые страны приходится $\frac{1}{3}$ всех случаев нарушения кровообращения.

По данным ВОЗ, инсульт – вторая по частоте причина смертности. Смертность (в сроки до 30 сут с момента развития заболевания) при ишемическом инсульте составляет 8–20%, субарахноидальном кровоизлиянии – 42–46%, внутримозговом – 48–82%. Как показало эпидемиологическое исследование, проведенное в северных районах Манхэттена (NOMASS), в течение 30 дней с момента развития ишемического

инсульта умирают 8% больных, в течение 1 года – 21%, 3 лет – 31%, 5 лет – 43%. Сосудистые факторы являлись причиной летального исхода в 72% случаев в сроки до 30 дней и в 43% случаев – в более поздние сроки. Согласно результатам 3-летнего наблюдения за больными, перенесшими инсульт, повторное нарушение мозгового кровообращения является причиной летального исхода в 60,5% случаев ишемического инсульта.

Повторный инсульт в течение 1 года развивается у 5–25% больных, 3 лет – в среднем у 18%, 5 лет – у 20–40%. Анализ российско-германского банка данных свидетельствует об аналогичных тенденциях в популяции госпитализированных больных с инсультом в России. В течение 3 лет (по данным катанестического исследования) повторное нарушение мозгового кровообращения развилось у 25,5% пациентов.

К числу основных факторов риска развития ишемического инсульта относятся артериальная гипертензия, сахарный диабет, ограниченная физическая активность, курение табака, употребление алкоголя в больших количествах, заболевания сердца (сердечная недостаточность, ишемичес-

кая болезнь сердца и особенно нарушения сердечного ритма), гиперхолестеринемия, а также, возможно, высокий уровень гомоцистеина (фактор риска, привлекающий к себе большое внимание в последние годы).

Артериальная гипертензия, бесспорно, остается одним из наиболее существенных факторов риска. Среди больных с подтвержденной артериальной гипертензией частота инсульта в 3 раза выше, чем среди лиц с нормотензией. Эпидемиологические исследования, в которые были включены более 405 тыс. человек, позволили установить почти линейную зависимость между диастолическим артериальным давлением и относительным риском развития инсульта. Суждения об эффективности гипотензивной терапии как первичной профилактики инсульта основываются на результатах 17 рандомизированных исследований, включавших более 47 тыс. больных с артериальной гипертензией различной степени тяжести, за которыми проводили наблюдение в течение 4,9 года. Среди больных, получавших антигипертензивную терапию, частота возникновения инсульта снизилась на 38%.

Доля острых нарушений мозгового кровообращения в структуре

общей смертности в нашей стране составляет 21,4%, а инвалидизация после перенесенного инсульта достигает показателя 3,2 на 10 тыс. населения, инсульт занимает первое место среди всех причин первичной инвалидности. В России инсульт ежегодно развивается более чем у 450 тыс. человек, из которых примерно 35% умирают в остром периоде заболевания. Заболеваемость инсультом составляет 2,5–3,0 случая на 1000 населения в год. В нашей стране, как и в большинстве стран мира, преобладают ишемические нарушения мозгового кровообращения, на долю которых в структуре инсультов приходится до 80%. В популяции лиц старше 50–55 лет частота возникновения мозговых инсультов увеличивается в 1,8–2,0 раза в каждом последующем десятилетии жизни. Свыше 1 млн лиц перенесли инсульт, и более чем у 80% из них имеется инвалидность разной степени тяжести.

Установлено, что у преждевременно умерших от острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) общее число недожитых лет и число недожитых лет в трудоспособном возрасте в расчете на 10 тыс. человек составили 897,76 и 291,07 года соответственно. При этом общее число потерянных лет жизни в связи с временной нетрудоспособностью, инвалидностью и смертью от ОНМК за 5 лет достигло 1009,0 человеко-лет, в том числе в трудоспособном возрасте – 402,3 человеко-лет.

В последнее десятилетие в Российской Федерации с целью дальнейшего совершенствования системы помощи больным с нарушениями мозгового кровообращения и координации научных исследований проведен ряд организационных мероприятий. Принята федеральная программа по профилактике и лечению артериальной гипертензии, издан приказ Минздрава России по улучшению медицинской помощи больным с острыми

нарушениями мозгового кровообращения. Созданы Научный центр Минздрава России по изучению инсульта на базе НИИ неврологии, Организационно-методический центр по цереброваскулярным заболеваниям Минздрава России при кафедрах неврологии РГМУ и Национальная ассоциация по борьбе с инсультом. Это сделало возможной систематизацию информации о состоянии цереброваскулярной патологии в масштабе страны. В настоящее время Национальная ассоциация по борьбе с инсультом включает 36 региональных центров, занимающихся регистрацией заболеваемости, смертности и летальности, изучением региональной специфики факторов риска, разработкой подходов к лечению и профилактике сосудистых заболеваний головного мозга с учетом общенациональных и региональных особенностей.

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

С учетом важности как можно более раннего установления патогенетического механизма развития сосудистого заболевания головного мозга большое значение имеет информативность применяемого диагностического метода.

Стандартная компьютерная томография (КТ) головного мозга без внутривенного контрастирования является сегодня достаточно доступным методом исследования, необходимым для верификации клинических данных.

Так, уже в первые часы после развития инсульта КТ позволяет с высокой достоверностью поставить диагноз первичного внутричерепного кровоизлияния (ПВМК) или субарахноидального кровоизлияния (САК). Для исключения паренхиматозной геморрагии КТ головного мозга нужно проводить в течение нескольких дней после инсульта, предпочтительно в течение суток. На более позд-

них стадиях гематома постепенно становится вначале изоденсной, а затем гиподенсной, в связи с чем она может выглядеть, как инфаркт большой давности. Ишемический очаг часто не виден при КТ в первые часы и даже сутки заболевания, и в более поздние сроки КТ выявляет инфаркты, соответствующие клинической картине, только у 41–77% пациентов.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) является менее доступным методом, в остром периоде заболевания ее применяют в основном в тех случаях, когда данных, полученных при КТ, недостаточно для постановки диагноза. В течение первых часов после развития инсульта отличить очаг кровоизлияния от инфаркта с помощью МРТ трудно. Отчетливые изменения появляются обычно через 24 ч. При паренхиматозном кровоизлиянии типичные изменения, выявляемые при МРТ, сохраняются на всю жизнь, поэтому гематомы могут быть выявлены даже спустя несколько лет после возникновения. Кроме того, МРТ точнее, чем КТ, выявляет даже небольшие очаги кровоизлияния или ишемии в стволе мозга и мозжечке, так как при этом исследовании отсутствуют помехи от костных структур.

Большинство исследователей полагают, что атеросклероз является причиной стенозов и окклюзий экстракраниальных отделов артерий головного мозга в 84–90% случаев ишемических поражений головного мозга. Обращает на себя внимание тот факт, что источником артерио-артериоларных эмболий в мозг в 70% случаев служат экстракраниальные сосуды, в частности область бифуркации сонных артерий. Таким образом, важное значение приобретают разработка и внедрение в клиническую практику неинвазивных методов ранней диагностики атеросклеротического поражения сосудов.

Применение неинвазивных ультразвуковых методов диагностики способствовало повышению выявляемости атеросклеротических поражений сонных артерий. Ультразвуковые методы, в частности дуплексное сканирование, позволяют уточнить качественную и количественную характеристики бляшки (ее структуру, плотность, наличие разрыва и пристеночного тромба), а также обнаружить ранние атеросклеротические изменения в сонных артериях. Особое значение в выявлении таких изменений имеет измерение толщины интима – медиа в различных сегментах экстракраниальных сосудов.

Ультразвуковые методы исследования сделали возможной точную гемодинамическую и морфологическую оценку поражения сосудов. При оценке нарушения гемодинамики выявляют стенозы: умеренный – в 20–60% случаев, выраженный – в 60–80%, критический – в 80–99%, и окклюзию. Такое точное разграничение степени стеноза имеет принципиальное значение при выработке тактики лечения больного. В отличие от ангиографии дуплексное сканирование позволяет определить и морфологию атеросклеротической бляшки: различают гомогенную (преимущественно фиброзную) и гетерогенную (мягкую) бляшки. Кроме того, имеется возможность увидеть кровоизлияние внутри бляшки и установить степень ее кальцинирования. Наряду с этим современное дуплексное сканирование позволяет оценить состояние покрышки бляшки, ее повреждения, глубину изъязвления, флотацию и т. д. Возможно также пространственное – трехмерное – построение изображения. Все это обеспечивает дифференцированный подход к каждому больному и индивидуальное определение тактики его ведения и лечения.

ФАРМАКОТЕРАПИЯ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ СОСУДОВ

В нескольких крупных исследованиях была доказана прямая связь между изменением морфологической структуры сонных артерий (толщина интима – медиа), наличием атеросклеротической бляшки в сонной артерии и развитием ишемического инсульта и инфаркта миокарда. Существует несколько путей воздействия на развитие и прогрессирование атеросклеротического поражения сонных артерий. В первую очередь это агрессивная гиполлипидемическая фармакотерапия статинами, которые предотвращают структурно-морфологические изменения в каротидных артериях и способны уменьшить риск возникновения ишемического инсульта.

Антиатеросклеротическое действие статинов связано не только со снижением уровня холестерина и его эфиров в плазме крови и тканях, но и с нелипидными (плейотропными) эффектами – противовоспалительным, антитромботическим, эндотелийпротективным, нейропротективным, стабилизацией «ранимой» бляшки.

Результаты проведенных экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о том, что бета-блокаторы могут предотвращать прогрессирование атеросклероза, косвенно защищая эндотелий от воздействия неблагоприятных психосоциальных факторов, а также уменьшая эндотелиальные отложения липопротеинов. Установлен дополнительный антиатеросклеротический эффект бета-блокаторов на фоне приема статинов. Показано, что величина отношения интима – медиа для сонных артерий спустя 12 мес после приема бета-блокаторов существенно уменьшилась, чего не отмечалось в группе больных, принимавших только статины. Подобные различия сохранялись и спустя 3 года при одинако-

вых средних диаметрах просвета сонных артерий в обеих группах.

В последние годы накоплены экспериментальные данные о ранее не известных эффектах длительно действующих антагонистов кальция дигидропиридинового ряда, которые с успехом используют при лечении больных с артериальной гипертензией. Дигидропиридины препятствуют окислению липопротеинов, накоплению холестерина и его эфиров в бляшке, формированию остроконечных кристаллов эфиров холестерина, повреждающих покрышку бляшки, формированию пенных клеток. Дигидропиридины блокируют окислительный стресс, пролиферацию эндотелиальных и гладкомышечных клеток, препятствуют агрегации тромбоцитов. В ряде крупных международных и российских исследований показано положительное влияние антагонистов кальция не только на начальные атеросклеротические изменения в каротидных артериях, но и на существенное снижение риска и частоты возникновения инсульта у лиц среднего и пожилого возраста, что связывают с антиатеросклеротическими свойствами длительно действующих дигидропиридинов.

Ангиопротективные свойства описаны у препаратов, блокирующих или угнетающих действие ангиотензина II, – ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и блокаторов рецепторов ангиотензина II. Лекарства этой группы оказывают превентивное действие, в том числе у больных, не страдающих артериальной гипертензией: снижают частоту и риск возникновения ишемического инсульта, благоприятно влияют на морфологическую структуру сонных артерий. Антиатеросклеротические эффекты ингибиторов АПФ были изучены в ряде клинических исследований, в которых определяли их влияние на отдаленные исходы болезни. Отмечено позитивное воздействие ингибиторов

АПФ на течение сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний. Становится реальной целесообразность назначения этих препаратов больным с атеросклеротическим поражением коронарных артерий и НЕС, а также других сосудистых бассейнов независимо от наличия артериальной гипертензии и хронической сердечной недостаточности.

Тромботические и тромбоэмболические осложнения – основная причина ишемического инсульта. Пристеночный тромбоз является обязательным спутником повреждения атеросклеротической бляшки. Показана высокая эффективность профилактического применения антитромботических, в первую очередь антиагрегационных, средств. Так, мета-анализ, проведенный обществом специалистов в области антитромботической терапии на основании результатов 22 рандомизированных исследований, показал, что применение антитромботических и антитромботических средств на 23% снижает риск развития нефатального инсульта у больных, перенесших инсульт или ПНМК.

Доказана эффективность низкомолекулярных гепаринов при лечении атеросклеротического поражения сосудов, в частности их способность хорошо корректировать липидный профиль крови и достоверно снижать риск «коронарной смерти» и развития нефатального инфаркта миокарда, что, вероятно, в большей степени обусловлено антитромботическими свойствами препаратов.

Таким образом, атеросклероз сонных артерий можно отнести к междисциплинарным заболеваниям. Для успешной разработки вопросов предупреждения и лечения данного заболевания необходим комплексный подход с привлечением врачей различных специальностей.

НАУЧНЫЕ ПРОБЛЕМЫ, ТРЕБУЮЩИЕ РЕШЕНИЯ

1. Разработка комплексной программы по проблеме атеросклероза сонных артерий с привлечением неврологов, кардиологов, ангиохирургов, специалистов в области неинвазивных методов диагностики, клинических фармакологов, атерологов в рамках Национальной программы по борьбе с инсультом.

2. Создание комплекса профилактических мероприятий, направленных на устранение факторов риска возникновения инсульта у больных с атеросклеротическими поражениями сонных артерий.

3. Разработка новых и совершенствование существующих неинвазивных методов ранней диагностики атеросклеротических поражений экстракраниальных сосудов.

4. С целью совершенствования системы медицинской помощи больным с каротидным атеросклерозом разработка клинико-диагностических критериев для своевременного распознавания сосудистого заболевания головного мозга, которые должны стать основой для дифференцированного выбора терапевтического вмешательства.

5. В области фармакотерапии сосудистых заболеваний – проведение экспериментальных и клинических исследований по проблеме лекарственной терапии каротидного атеросклероза с последующей разработкой клинических рекомендаций по дифференцированному лечению больных с атеросклерозом сонных артерий.

Новые подходы к решению проблемы ликвидации йоддефицитных состояний

А.Ф.Цыб – академик РАМН, профессор; **В.А.Тутельян** – академик РАМН, профессор; **Г.Г.Онищенко** – академик РАМН, профессор; **В.В.Шахтарин** – доктор медицинских наук; **Р.А.Рознев** – кандидат медицинских наук; **В.К.Подгородниченко** – кандидат медицинских наук

Дефицит йода – глобальная проблема человечества. При поддержке ВОЗ, ЮНИСЕФ и ряда других международных организаций обоснована экономическая целесообразность активной профилактики недостаточности йода. Доказано, что ликвидация дефицита данного микроэлемента приводит к снижению частоты развития заболеваний щитовидной железы, повышению интеллекта и познавательной способности у детей, уменьшению угрозы здоровью женщины и плода во время беременности, снижению врожденных пороков развития, улучшает показатели здоровья и общей работоспособности населения (ВОЗ, 1999). Заболевания щитовидной железы являются манифестными проявлениями йодной недостаточности. На основании результатов комплексного лабораторно-инструментального обследования более чем 200 000 тыс. человек, выполненного сотрудниками МРНЦ РАМН за период с 1990 по 2003 г., установлено, что распространенность патологии щитовидной железы среди населения центральной части России колеблется от 15 до 35%, при этом диффузный и узловой зоб, связанный с йодной недостаточностью, составляет ее основу. Чернобыльская катастрофа обострила указанную ситуацию. К настоящему времени убедительно доказаны рост заболеваемости раком щитовидной железы среди лиц, подвергшихся облучению в детском возрасте, и эффект синергизма недостаточности йода и облучения на развитие патологии щитовидной железы.

За последние 3–5 лет в Российской Федерации был принят

ряд государственных программ ликвидации дефицита йода. Реализация указанных программ привела к повышению информированности населения и медицинских работников о последствиях дефицита йода для здоровья и осознанию необходимости проведения профилактических мероприятий, значительному увеличению выпуска йодированной соли и улучшению обеспеченности йодом населения во многих регионах страны. Вместе с тем существует ряд объективных причин того, что невозможно решить проблему ликвидации дефицита йода только с помощью йодированной соли. В частности, в настоящее время около 65–70% соли поступает в организм при употреблении в пищу полуфабрикатов и готовых продуктов питания, при изготовлении которых использование йодированной соли ограничено. В последнее время получены убедительные научные данные о необходимости ограничения потребления соли, вплоть до полного исключения, определенными категориями населения: детьми до 3 лет, лицами с артериальной гипертензией (в Российской Федерации до 30% взрослого населения), а также с заболеваниями почек, сердца и др. В связи с этими обстоятельствами объективно сужается сфера применения йодированной соли. Особая проблема – использование йодированной соли в армии, где все потребляемые продукты питания поступают со складов длительного хранения.

Вследствие этого актуальным представляется поиск новых источников йода, при этом они должны быть повседневно доступны для всех слоев населения, не

должны обладать токсичными или аллергенными свойствами и в то же время надежно гарантировать восполнение недостающего количества микроэлемента.

В этом плане заслуживают поддержки проводимые в МРНЦ РАМН, ряде научных центров и клиник нашей страны исследования по созданию технологии синтеза органического йода, организации его производства, внедрению в клиническую практику с целью популяционной, групповой и индивидуальной ликвидации недостаточности йода и тем самым, профилактики йоддефицитных состояний и реабилитации больных с йоддефицитными заболеваниями.

МРНЦ РАМН совместно с НПП «Медбиофарм» создана новая технология йодирования молочного белка казеина, обеспечивающая высокий процент содержания в нем йода, стабильность препарата при хранении и нагревании, физиологическую доступность йода и отсутствие аллергенности и токсичности. Препарат в 1999 г. зарегистрирован как пищевая добавка «Йодказеин», предназначенная для ликвидации недостаточности йода у населения. В 2000 г. на его основе создана биологически активная добавка «Йод-актив». Наряду с технологией получения органического соединения йода «Йодказеин» разработаны документы, регламентирующие его использование в хлебо-булочной и молочной промышленности.

Результаты научных исследований, выполненных МРНЦ РАМН совместно с Тверской и Ярославской медицинскими академиями при участии департаментов здравоохранения и центров Госсанэпиднадзора Калужской, Брянской, Орловской, Тверской, Ярославской областей и Краснодарского края свидетельствуют об эффективности использования пищевой добавки «Йодказеина» и биологически активной добавки «Йод-актив» для групповой и ин-

дивидуальной профилактики недостаточности йода. Нормализация содержания йода наблюдается через 30 – 45 дней после начала приема препаратов, и нормальные показатели экскреции йода сохраняются в течение всего периода их употребления. Применение «Йодказеина» и «Йод-актива» в течение 5 мес и более приводит к уменьшению объема щитовидной железы и нормализации ее функции у лиц с эндемическим зобом. Получены достоверные данные об улучшении памяти, логического мышления, внимания, адаптационных функций у детей. Установлено, что у военнослужащих, которым проводили йодную профилактику с использованием йодированного хлеба, достоверно повысились показатели слухоречевой памяти и переключаемости внимания, значительно возросла физическая работоспособность по сравнению с аналогичными показателями в контрольной группе.

Согласно результатам эпидемиологических исследований, проведенных сотрудниками Института питания РАМН, не менее чем у 80% населения Российской Федерации наблюдается дефицит

селена и, как правило, недостаточность йода сочетается с пропорциональной недостаточностью селена. Доказана связь дефицита селена с нарушением функции щитовидной железы. Она объясняется тем, что селен является активным центром семейства ферментов дейодиназ, принимающих участие в метаболизме тиреоидных гормонов. МРНЦ РАМН совместно с НПП «Медбиофарм» разработана технология получения нетоксичного органического соединения селена – селексена, разрешенного к применению в качестве субстанции для изготовления биологически активной добавки «Селен-актив». Клинические исследования свидетельствуют о перспективности сочетанного применения «Йод-актива» и «Селен-актива» для реабилитации больных с диффузным и узловым зобом. При приеме этих препаратов происходит более значительное уменьшение щитовидной железы, чем при применении одних йодсодержащих препаратов. При этом достоверно уменьшается содержание в крови антител к тиреопероксидазе и тиреоглобулину, что является доказательством снижения

активности аутоиммунных процессов в щитовидной железе.

Рекомендации по употреблению хлебо-булочных и молочнокислых продуктов питания, обогащенных йодказеином, ни коим образом не противопоставляют их йодированной соли и должны рассматриваться как дополнение к существующей федеральной и региональной программам ликвидации недостаточности йода, прежде всего для групп населения, которым по медицинским показаниям рекомендовано ограничить потребление соли или она противопоказана. Необходимо продолжить изучение эффективности сочетанного потребления продуктов питания, обогащенных йодказеином, и йодированной соли для популяционной и групповой профилактики дефицита йода и йоддефицитных состояний. Совместно с представителями институтов РАМН (Институт питания, ЭНЦ) следует продолжить работу по изучению целесообразности и возможности сочетанного применения традиционных и разрабатываемых препаратов йода, селена, железа с целью профилактики йоддефицитных заболеваний.

Диагностика хронической цереброваскулярной недостаточности, хирургическое лечение и реабилитация больных с данной патологией

В.А. Хилько – академик РАМН, руководитель Санкт-Петербургского нейрохирургического центра, профессор кафедры нейрохирургии Военно-медицинской академии

Ишемическая болезнь головного мозга занимает одно из ведущих мест среди причин смерти и инвалидизации лиц пожилого и трудоспособного возраста (40–60 лет), что обуславливает высокую медицинскую и социальную значимость рассматриваемой проблемы. В последнее десятилетие ишемический инсульт наблюдается значительно чаще геморрагического – 300–520 случаев на 100

тыс. населения. Частота развития острых форм ишемической церебральной патологии в Северо-Западном регионе России достигло 4,7 на 1000 населения, что превышает этот показатель по стране в целом (3,3 на 1000).

Группа исследователей под руководством В.А. Хилько координируют работу по изучению ишемической болезни мозга в Городском нейрохирургическом центре,

на кафедре нейрохирургии Военно-медицинской академии и в Центральном научно-исследовательском рентгенорадиологическом институте (ЦНИРРИ). На первых двух базах совершенствуются методы диагностики ишемической болезни головного мозга по линии выявления структурных, функциональных и биохимических изменений в ЦНС, мозговом кровообращении и иммунохимическом составе цереброспинальной жидкости. На базе ЦНИРРИ регионарное мозговое кровообращение и метаболизм мозга исследуют с использованием радионуклидной технологии, а также неинвазивных и достаточно информативных методов, таких как одно-

фотонная эмиссионная компьютерная томография, позитронная эмиссионная томография и протонная магнитно-резонансная спектроскопия. Благодаря современному диагностическому комплексу можно четко определить показания к хирургическому лечению при стенозе и окклюзии сонных артерий.

Проведенные исследования позволили выявить четыре зоны нарушения метаболизма и кровотока в области ишемического очага. Полученные данные учитывали при определении показаний к эндартерэктомии и наложению экстра- и интракраниального анастомоза при патологии сонных артерий.

Положительные результаты хирургического лечения больных с ишемической болезнью головного мозга зависят от степени стеноза сонной артерии. При уменьше-

нии её просвета менее чем на 50% положительные результаты отмечены в 100% случаев, на 50–75% – в 96%, более чем на 75% – в 74,1%. Частота повторных инсультов после хирургического лечения уменьшается в 5 раз, при этом риск их возникновения по сравнению с группами консервативно леченных больных при стенозировании меньше 75% просвета сосуда уменьшается в 18 раз, а при стенозировании более 75% – в 2,4 раза.

Полная окклюзия сонной артерии является абсолютным показанием к наложению ЭИКМА. Обоснованием необходимости наложения ЭИКМА является определение чувствительности мозга к гипоксии и выявление скрытых резервов нейронов, не подвергшихся необратимым структурным изменениям в зоне сниженной перфузии мозговой ткани.

Для целей восстановительного лечения больных были разработаны различающиеся по срокам проведения реабилитационные программы лечебно-профилактических мероприятий. Краткосрочные программы (1–6 мес): восстановление гемодинамики и метаболизма, устранение факторов риска, психосоциальная адаптация; среднесрочные программы (6–12 мес): анализ терапевтической эффективности, выявление осложнений хирургического лечения, прогностическая оценка течения цереброваскулярных заболеваний и стенозирующего поражения экстрацеребральных артерий; долгосрочные программы (более 12 мес): динамическое наблюдение при прогрессивном течении цереброваскулярных заболеваний, профилактика прогрессирования цереброваскулярных заболеваний и стеноза экстрацеребральных артерий.

Антифосфолипидный синдром и генетические тромбофилии: роль в патогенезе основных акушерских осложнений

А.Д. Макацария – профессор, кафедра акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета и лаборатория патологии гемостаза Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова

Открытие в конце XX в. (1987 г.) антифосфолипидного синдрома (АФС) и ряда ранее не известных, но наиболее распространенных форм генетических дефектов системы гемостаза (фактор V, мутация Лейдена, мутация протромбина, мутация метилентетрагидрофолатредуктазы – MTHFR, полиморфизм тромбоцитарных рецепторов) (1993–2000 гг.), которые являются факторами, определяющими предрасположенность к возникновению разнообразных тромботических осложнений и основными причинами развития приобретенной и генетически обусловленной тромбофилии, позволило значительно расширить наши представления о патогенезе множества

заболеваний и в общеклинической, и в акушерской практике.

Если суммировать прямо связанные с тромбозами фатальные исходы различных заболеваний, то станет очевидным, что тромбозы являются основной причиной смерти населения Земли. В течение многих лет тромбозы и тромбоэмболии рассматривали как непредотвратимые осложнения. С внедрением в клиническую практику новых технологий выявления антифосфолипидных антител (АФА) и генетически обусловленных тромбофилий, нарушающих функционирование механизмов защиты от тромбоза – естественных антикоагулянтов, эндотелия, системы фибринолиза, появилась

возможность своевременной диагностики и профилактики тромбозов и тромботических осложнений.

В акушерской практике тесты, свидетельствующие о наличии тромбофилии, стали одновременно молекулярными маркерами высокого риска развития синдрома потери плода, гестоза, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, а также сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений при приеме гормональных контрацептивов и препаратов для заместительной гормональной терапии (ЗГТ).

В свете изложенного выше исключительное значение приобретают противотромботическая профилактика и терапия. Однако их эффективность и безопасность во многом зависят от современных представлений о патогенезе тромбофилии и тромбозов, а также знания фармакологии противотромботических препаратов. Без этого невозможно подобрать адек-

ватную дозу препарата, оценить эффективность профилактики и лечения, предотвратить развитие крайне опасных для жизни геморрагических и тромботических осложнений противотромботической терапии.

Изучение акушерских и общеклинических проблем, связанных с АФС и генетически обусловленной тромбофилией, а также оценка эффективности противотромботической терапии – одни из основных направлений научных исследований, проводимых на кафедре акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета и лаборатории патологии гемостаза ММА им. И.М. Сеченова (руководитель – проф. А.Д. Макария).

Беременность является состоянием, которое можно назвать своеобразным «экзаменом» на выявление скрытой приобретенной (АФС) или генетически обусловленной тромбофилии, поскольку она сопровождается физиологической гиперкоагуляцией и способствует реализации скрытой тромбофилии не только в форме тромбозов и тромбоземболии, но и типично акушерских осложнений. Дополнительные же факторы риска могут потенцировать эффекты тромбофилии у беременных: развитие сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета и пр.

В клинической практике возможны сочетания разных форм тромбофилии: циркуляция АФА, сочетания с одним или несколькими дефектами гемостаза, а также ятрогенные формы. Так, в подтверждение этого отметим, что тромбофилии (независимо от их генеза) выявлены нами у 71,3% беременных с синдромом потери плода, 80% пациенток с гестозом и 100% – с тромбозами в анамнезе и ПОНРП, что превышает частоту тромбофилии, установленную в других аналогичных исследованиях, в которых оценивали только мутацию Лейдена, мутацию протромбина G20210A и

МТНFR C677T (генетическая причина гипергомоцистеинемии).

Одним из наиболее важных результатов исследования мы считаем выявление высокой частоты мультигенных форм тромбофилии (два дефекта и более) у обследованных пациенток с синдромом потери плода – 55,7%, при этом в группе ранних выкидышей она составила 55,6%, в группе поздних выкидышей – 62,3%, в группе ранних преэмбриональных потерь – 39,3%. При этом характерной особенностью мультигенных форм тромбофилии явилась высокая частота полиморфизма различных генов тромбофилической направленности.

Крайне интересные результаты при изучении нетромботических эффектов тромбофилии были получены нами в группе пациенток с преэмбриональными потерями (более чем у половины из них были неудачные попытки экстракорпорального оплодотворения). У 60,7% этих пациенток диагностирована тромбофилия, причем наиболее часто обнаруживали полиморфизм PAI-1 (50%), в том числе в сочетании с дисфибриногенемией и/или полиморфизмом АПФ «I/D», а также мутацию МТНFR C677T (35,7%), АФА (35,7%) и мультигенные формы тромбофилии (39,3%).

Характерно, что у женщин с гомозиготным полиморфизмом PAI-1 4G/4G, синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) и/или метаболическим синдромом установлено значительное повышение уровня PAI-1. Это важное наблюдение позволяет предположить, что, возможно, в патогенезе бесплодия (а точнее, часто нераспознанных преэмбриональных потерь) при СПКЯ и метаболическом синдроме, помимо эндокринных причин, важную роль играет наличие одновременно высокого уровня PAI-1.

Возвращаясь к роли нетромботических биологических эффектов тромбофилии в патогенезе

синдрома потери плода, нужно отметить, что наиболее яркий пример – повышение уровня PAI-1 (из-за полиморфизма PAI-1, СПКЯ или метаболического синдрома и характерной для них инсулинорезистентности), следствием которого является снижение фибринолитической активности. Это связано с тем, что при беременности энзимы фибринолитической системы занимают центральное место в контроле и регуляции физиологического процесса депозиции фибрина, а в ряде случаев – и в предотвращении депозиции фибрина в области сосудистого ложа в процессе имплантации плодного яйца, инвазии трофобласта и плацентации.

При хроническом патологическом процессе, каковым является гестоз, эндотелиопатия может провоцировать развитие вазоспазма, микротромбозов, дезинтеграции сосудистой системы и выраженных физиологических нарушений, которые персистируют до тех пор, пока не будет устранен иницирующий фактор.

Первые патологические изменения, связанные с гестозом, могут появляться уже в процессе инвазии трофобласта, когда в условиях нормы происходят денудация (отслойка) эндотелиального слоя маточных спиральных артерий и замещение его эндovasкулярным цитотрофобластом. Недостаточная инвазия трофобласта в дальнейшем определяет «эндотелиальный» феномен гестоза, т.е. эндотелиальный генез развивающихся при этом нарушений.

Как отмечалось ранее, только во время беременности возникает уникальная, комплексно функционирующая система трех эндотелиальных поверхностей – фетоплацентарного эндотелия, эндотелия сосудов матки и эндотелия трофобласта, выстилающего межворсинчатое пространство. Очевидно, что при таком «обилии» эндотелия любые факторы, способствующие развитию эндотелиопа-

тии, могут вызвать гораздо более выраженный ответ, чем вне беременности, при этом все защитные компенсаторные функции эндотелия, в первую очередь вазодилатирующая и противотромботическая, меняют свою направленность на прямо противоположную (вазоконстрикторную и тромботическую).

По нашему мнению, особенность гестоза как патологического состояния – развитие порочного круга изменений, способствующих возникновению новых патологических изменений, которые в свою очередь поддерживают существование и обуславливают агрессию предшествующих расстройств и приводят к появлению новых нарушений.

С этой точки зрения, если рассматривать тромбофилию как постоянно персистирующий фактор у женщин с генетически обусловленной тромбофилией или АФС, первые ее эффекты – дефекты имплантации плодного яйца, недостаточная глубина инвазии трофобласта, неполноценная плацентация и как следствие эндотелиопатия. Все эти процессы являющиеся причиной дальнейшего снижения перфузии плаценты, которое сопровождается развитием гипоксических изменений и еще большим повреждением эндотелия, что влечет за собой увеличение выраженности тромбофилии и вазоконстрикцию. Таким образом, патогенез гипертензии при гестозе может слагаться по меньшей мере из двух составляющих:

- вазоконстрикции, являющейся следствием распространенного нарушения вазомоторной функции эндотелия;
- компенсаторного повышения системного артериального давления в организме матери в ответ на снижение перфузии плаценты.

Дополнительным фактором, поддерживающим и усугубляющим сниженную перфузию плаценты, является тромбирование маточно-плацентарных сосудов

вплоть до полного блокирования микроциркуляции, когда возможны и преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, и задержка внутриутробного развития плода, и его антенатальная гибель. Вообще же блокада микроциркуляции при гестозе может носить поистине катастрофический характер и сопровождаться такими клиническими явлениями, как HELLP-синдром (гемолиз, повышение уровня печеночных ферментов, тромбоцитопения), эклампсия, острая почечная недостаточность, вплоть до развития полиорганной недостаточности.

Все изложенное выше подтверждают и результаты проведенного нами исследования. Так, тромбофилия как сложный интегральный фактор в патогенезе гестозов (а с нашей точки зрения, и инициальный) была обнаружена у 80% пациенток с гестозом в анамнезе в ретроспективной группе и у 77,5% в проспективной. Среди пациенток с легкими формами гестоза тромбофилия выявлена у 54%, в то время как в контрольной группе женщин (физиологическое течение беременности) – у 16% ($p < 0,05$).

По нашему мнению, наиболее высокий процент мутации МТНFR также, по-видимому, объясняется эндотелиотоксическим эффектом гомоцистеина, уровень которого повышается при мутации МТНFR С677Т (в основном при гомозиготных формах). В этом смысле интересна аналогия: мутация МТНFR С677Т и гипергомоцистеинемия – хорошо известные факторы риска развития раннего атеросклероза, в то же время изменения сосудистой стенки при тяжелых гестозах характеризуются острым атерозом. Однако если атеросклероз формируется относительно медленно, то атероз сосудов при гестозе – катастрофически быстро! Этим и объясняется высокая частота развития так называемых неотложных

состояний – преэклампсии, эклампсии, HELLP-синдрома. Поскольку в условиях гипергомоцистеинемии основную патогенную роль играют окислительный стресс и свободные радикалы, весьма обоснованна, с нашей точки зрения, и ранняя антиоксидантная профилактика в группах беременных с мутацией МТНFR С677Т и гипергомоцистеинемией, т.е. в группах высокого риска развития гестоза, пока гестоз не сформировался. Другой важный аспект мутации МТНFR С677Т при гестозе – фолатдефицитная анемия, которая дополнительно усугубляет гипоксию и течение синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром), способствуя тем самым прогрессированию микроциркуляторных расстройств. Обращает на себя внимание и тот факт, что, по нашим данным, у пациенток с гестозом достаточно часто развиваются и другие осложнения беременности, в частности синдром потери плода или ПОНРП. Так, ранние выкидыши в анамнезе отмечались у 12,4% беременных, поздние – у 33,6%, СЗВРП и АГП – у 25,8 и 17,5% соответственно, преждевременная отслойка плаценты – у 13,3%.

Это наводит на мысль об общности патогенетических звеньев различных акушерских осложнений в контексте тромбофилии. В то же время форма тромбофилии и ее выраженность определяют клинические проявления. Подтверждением этого тезиса является крайнее проявление АФС – его катастрофическая форма (КАФС). Патологические состояния в акушерстве, в основе которых лежит КАФС, могут включать септический шок, HELLP-синдром, гемолитико-уремический синдром, ДВС-синдром, синдром системного воспалительного ответа, тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру. Клиническая картина КАФС может полностью соответ-

ствовать клинике указанных синдромов, и только лабораторное подтверждение циркуляции антифосфолипидных антител позволяет с уверенностью диагностировать КАФС. Возможно, с этим обстоятельством связаны низкая выявляемость этого синдрома и его кажущаяся, на первый взгляд, экзотичность. В то же время следует отметить, что личный тромботический анамнез был отягощен у 13,6% беременных с тяжелыми гестозами. Таким образом, рассматривая тромбофилию как интегральный фактор развития различных осложнений в акушерстве, мы сочли правомерным объединить тромботические осложнения и ПОНРП термином «острые сосудистые расстройства».

Как уже не раз указывалось ранее, при беременности в 5–6 раз увеличивается риск возникновения венозных тромбозов, что связано с наличием таких предрасполагающих факторов, как тенденция к стазу в результате воздействия гормональных и механических факторов, состояние физиологической гиперкоагуляции вследствие повышения уровня факторов свертывания крови. Таким образом, для физиологической беременности характерна триада Вирхова, при неблагоприятных условиях предрасполагающая к развитию тромбозов и тромбоэмболии. При осложненном течении беременности, родов и послеродового периода выраженность триады Вирхова возрастает. Так, у беременных и родильниц с экстрагенитальной патологией (ревматические пороки сердца, оперированное сердце, искусственные клапаны сердца, заболевания почек, артериальная гипертензия, гнойно-септические заболевания и пр.), а также у беременных с гестозом и родильниц с послеродовыми гнойно-септическими заболеваниями развивается ДВС-синдром, который является основным фактором риска возникновения тромбоэмболии.

Риск развития тромбоэмболических осложнений во время беременности при предсуществующей тромбофилии повышается в десятки и сотни раз. Группу высокого риска составляют беременные, у которых отмечались эпизоды тромбоэмболии или тромбозов во время предыдущей беременности, беременные с мультигенными формами наследственной тромбофилии (при сочетании нескольких генетических нарушений), приобретенной тромбофилией (АФС и пр.), а также с комбинированными формами тромбофилии (АФС + генетически обусловленная тромбофилия). Особо следует подчеркнуть, что отсутствие у женщины с тромбофилией манифестирующей тромбоэмболии во время предыдущей беременности не исключает ее развития при последующей беременности.

Согласно нашим данным, у абсолютного большинства (88%) пациенток с венозной тромбоэмболией (ВТЭ) были выявлены мультигенные формы тромбофилии. При этом наиболее часто (у 36%) отмечалось сочетание мутации Лейдена и полиморфизма PAI-1 4G/4G. АФС как причина тромбофилии был диагностирован у 44% пациенток, а сочетание АФС с генетически обусловленной тромбофилией – у 28%. Обращает на себя внимание и высокая частота мутации МТНFR С677Т (80%), при этом гипергомоцистеинемия была выявлена у 32% пациенток.

В проведенном нами исследовании, при том что мутация Лейдена имела место у 20% пациенток, нарушения в системе протеина С при использовании глобального теста оценки функционирования этой системы («парустест») отмечались у значительно большего числа пациенток (40%, $p < 0,05$), что мы связывали с возникновением так называемой функциональной резистентности к APC при АФС. Именно поэтому сочетание АФС с мутацией Лейдена так неблагоприятны: в таких

случаях значительно уменьшается влияние одной из наиболее важных антикоагулянтных систем на коагуляционный каскад, вплоть до полного выключения антикоагулянтной функции.

У обследованных с ПОНРП в анамнезе превалировали гомозиготная форма мутации МТНFR С677Т (у 77,7%) и гипергомоцистеинемия (у 42,5%). Мутация Лейдена была выявлена у 39,5%, АФС – у 41,5%. С точки зрения патогенеза, преждевременная отслойка плаценты нам представляется результатом артериотромбоза сосудов и резкой ишемии плаценты или геморрагического инсульта на фоне гестоза и повышения артериального давления. Это дает основание считать, что тромбофилия служит причиной как тромботических, так и нетромботических осложнений в акушерстве, что является логическим обоснованием необходимости скрининга на наличие тромбофилии у пациенток с осложненным анамнезом, как акушерским, так и тромботическим. В то же время рекомендовать скрининг на тромбофилию всем беременным целесообразно, поскольку это экономически неприемлемо. Когда же необходим скрининг на тромбофилию? Безусловно, он абсолютно показан пациенткам с личным тромботическим анамнезом, поскольку риск рецидивирования тромбозов во время беременности высокий. Однако не следует забывать и о такой группе пациенток, у которых в анамнезе многократные репродуктивные потери, тяжелые гестозы, бесплодие неясного генеза. В этом случае скрининг на тромбофилию позволит не только снизить риск развития ВТЭ во время беременности, но и оптимизировать ведение беременности при условии применения противотромботических препаратов. По нашему мнению, скрининг необходим в следующих случаях:

- наличие синдрома потери плода, тяжелого гестоза, HELLP-

синдрома, ПОНРП в личном анамнезе или у ближайших родственников;

- наличие личного или семейного тромботического анамнеза (идиопатические тромбозы);
- развитие тромбоза на фоне приема гормональных контрацептивов и/или проведения ЗГТ (у матери).

В такой ситуации необходимо выделить групп риска. При этом очень важно также изучение семейного тромботического анамнеза.

В связи с каузальной ролью тромбофилии в патогенезе синдрома потери плода, гестозов, ПОНРП и, конечно, тромбоэмболии профилактика этих осложнений подразумевает применение противотромботических препаратов. С учетом того, что нарушения, связанные с тромбофилией и неадекватным образованием фибрина, начинают формироваться еще на этапе имплантации оплодотворенной яйцеклетки, инвазии трофобласта и формирования плаценты, важно еще до зачатия проводить профилактику более поздних осложнений.

В качестве базисного терапевтического агента мы использовали низкомолекулярный гепарин фраксипарин в дозе 0,3–1 мл (150–250 ICU/кг) в зависимости от выраженности тромбофилии. Начиная с фертильного цикла, пациентки получали аспирин в дозе

75–81 мг. Дополнительная терапия включала полиненасыщенные жирные кислоты (Омега-3) и витамины для беременных, фолиевую кислоту (по 4 мг/сут) и витамины группы В для пациенток с мутацией МТНFR С677Т.

Оценку эффективности длительного применения фраксипарина необходимо проводить с учетом как клинических, так и лабораторных данных. Об эффективной профилактике свидетельствуют как пролонгирование беременности до сроков доношенной беременности, так и отсутствие задержки внутриутробного развития плода (по результатам УЗИ) и внутриутробного страдания плода (по результатам доплерометрии и кардиотокографии).

В процессе ведения беременности необходимо исследование молекулярных маркеров тромбофилии, таких как комплексы ТАТ, F1- и F2-фрагменты протромбина, поскольку они позволяют:

- установить наличие тромбофилии;
- обосновать необходимость противотромботической профилактики;
- осуществлять контроль эффективности противотромботической профилактики;
- проводить коррекцию дозы препарата.

К важнейшим лабораторным критериям эффективности профи-

лактики относятся снижение уровня молекулярных маркеров тромбофилии вплоть до их полной нормализации (ТАТ, Д-димер) и нормализация агрегационной активности тромбоцитов.

Патогенетически обоснованная, с нашей точки зрения, профилактика позволила во всех случаях предупредить рецидив тромбоза и значительно улучшить исходы беременности (у 92 % пациенток с синдромом потери плода в анамнезе беременность завершилась срочными родами живыми детьми). При этом исходы были достоверно лучше у пациенток, которым терапию проводили, начиная с ранних сроков беременности, и в фертильном цикле. Что касается оптимизации профилактики, то в связи с открытием новых форм тромбофилии (таких, например, как полиморфизм PAI-1 4G/4G) и установлением роли фибринолиза на ранних этапах имплантации, мы считаем весьма перспективным включение гирудотерапии в процесс подготовки в фертильном цикле.

Таким образом, в проведенных нами исследованиях на большом репрезентативном материале показано, что тромбофилия является основной причиной развития ятрогенных осложнений при применении гормональной контрацепции и заместительной гормональной терапии.

Календарный план проведения форумов, конгрессов, съездов, конференций, симпозиумов и других научных мероприятий по медицинским проблемам РАМН на II полугодие 2004 года

Часть I (мероприятия НИУ РАМН и при поддержке РАМН)

Июнь

Конгрессы

Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний*

г. Москва
ГУН НЦАГиП РАМН
117997, г. Москва, ул. акад. Опарина, 4
Тел./ факс: 438-34-11

Международный конгресс «Профилактика нарушений репродуктивного здоровья от профессиональных и экологических факторов риска» *

г. Волгоград
ГУ НИИ МТ РАМН
105275, г. Москва, пр-т Буденного, 31
Тел.: 365-29-81
400066, г. Волгоград, ВГМУ Минздрава России, пл. Павших борцов, 1
Тел.: (8442) 36-41-74

Профилактика, диагноз и лечение дисплазии толстой кишки*

г. Москва
ОНУЦ «Гастроэнтерология (терапия)» РАМН, ММА им. И.М. Сеченова Минздрава России,
НС по терапии РАМН, Международная ассоциация по профилактике рака пищеварительной системы (IDCA), Европейская ассоциация гастроэнтерологии и эндоскопии (EAGE), Европейская ассоциация эндоскопии пищеварительной системы (ESGE), Российская гастроэнтерологическая ассоциация,

Российское об-во эндоскопии пищеварительной системы
119992, г. Москва, ул. Погодинская, 1
Тел.: 248-56-16, 248-38-00
Факс: 248-36-10

Съезд*

3-й Съезд детских онкологов России*

г. Москва
ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН
НИИ детской онкологии
115478, г. Москва, Каширское ш., 24
Тел.: 324-42-79

Симпозиум

6-й Международный симпозиум «Применение современных методов анализа в изучении структуры и функции клетки»*

г. Архангельск,
Северный НЦ СЗО РАМН
163000, г. Архангельск,
Троицкий пр-т, 51
Тел.: (8182) 64-76-12

Конференции

Тромбоз, гемостаз, патология сосудов

г. Санкт-Петербург
СЗО РАМН, СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России
197022, филиал № 1, г. Санкт-Петербург., ул. Льва Толстого, 6/8,
Тел.: (812) 233-97-26

Всероссийская научно-практическая конференция «Критические состояния в акушерстве, гинекологии и неонатологии»

г. Петрозаводск
СЗО РАМН, Минздрав Республики

Карелия, Республиканский перинатальный центр
185000, г. Петрозаводск, ул. Кирова, 40
Тел.: (8142) 78-30-24
E-mail: elenagum@karelia.ru

Русско-американская конференция по проблемам спинальной хирургии и хирургии основания черепа*

г. Санкт-Петербург
СЗО РАМН, СПб МАПО Минздрава России
193015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41
Тел.: (812) 272-34-89
ГМПБ № 2
Тел.: (812) 510-94-07

15-я Международная конференция Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов*

Кондопога-Петрозаводск
Карельский НМЦ СЗО РАМН, Петро-ГУ, Российское общество ангиологов и сосудистых хирургов
186640, г. Петрозаводск,
пр-т Ленина, 33
Тел.: (8142) 784-680.
E-mail: dudanov@karelia.ru

Проблемы лимфологии и интерстициального массопереноса*

г. Новосибирск
ГУ НИИ клинической и экспериментальной лимфологии СО РАМН
630117, г. Новосибирск, ул. акад. Тимакова, 2
Тел./ факс: (3832) 32-45-52, 32-95-31

* – с участием иностранных специалистов (в т.ч. из стран СНГ)

Межрегиональная конференция «Психотерапия аддиктивных состояний и шизофрении»*

г. Новосибирск
 ГУ НИИ психического здоровья ТНЦ СО РАМН
 634014, г. Томск, пос. Сосновый Бор
 Тел.: (3822) 72-43-79, 72-43-97
 Факс: (3822) 72-44-25
 E-mail: redo@mail.tomsknet.ru
 Сибирский межведомственный центр психического здоровья (г. Новосибирск)
 Тел.: (3832) 20-48-30

Межрегиональная научно-практическая конференция «Хирургия корня аорты»*

г. Кемерово
 ГУ Научно-производственная проблемная лаборатория реконструктивной хирургии сердца и сосудов СО РАМН, НИИ ПК им. Е.Н. Мешалкина Минздрава России
 650002, г. Кемерово, Сосновый б-р, 6
 Тел.: (3842) 64-33-08, 64-16-53;
 Факс: (3842) 64-33-08;
 E-mail: bio@kem.ru

Международная конференция «Лейкозы и лимфомы. Терапия и фундаментальные исследования»*

г. Москва
 ГУ ГНЦ РАМН
 125167, г. Москва,
 Новый Зыковский пр-д, 4а
 Тел.: 212-43-13

Конференция, посвященная 10-летию Союза педиатров России*

г. Москва
 НЦЗД РАМН
 117991, г. Москва, Ломоносовский пр-т, 2/62
 Тел.: 134-13-08

Конференция молодых ученых, посвященная 100-летию академике АМН СССР А.В. Снежневского*

г. Москва
 НЦПЗ РАМН
 115522, г. Москва, Каширское ш., 34,
 Тел.: 117-70-10

19-я Международная конференция «Новые технологии в сосудистой хирургии и флебологии»*

г. Петрозаводск
 ГУ Ин-т хирургии им. А.В. Вишневского РАМН,
 Российское общество ангиологов и сосудистых хирургов, Петрозаводский ГМУ Минздрава России

115093, г. Москва ул. Б. Серпуховская, 27

Тел.: 236-65-65
 факс: 237-08-14

Современное состояние и перспективы развития экспериментальной и клинической онкологии (К 25-летию НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН)

г. Томск
 ГУ НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН
 634009, г. Томск, Кооперативный пер., 5
 Тел.: (83822) 51-10-39, 50-82-24

Семинары**Ежегодный международный нефрологический семинар***

г. Санкт-Петербург
 СЗО РАМН, обл. клиническая б-ца, СПб МАПО Минздрава России
 193015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41
 Тел.: (812) 312-08-62

Международный семинар «Эндопротезирование крупных суставов»*

г. Санкт-Петербург
 СЗО РАМН,
 Российский НИИ травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена Минздрава России
 195427, г. Санкт-Петербург, ул. Акад. Байкова, 8
 Тел.: (812) 550-79-01
 СПбГМА им. И.И. Мечникова Минздрава России
 195067, г. Санкт-Петербург, Пискаревский пр-т, 47,
 Тел.: (812) 543-80-54

Школа**ЕШО: Семинар по организации и проведению программ по ранней диагностике рака. (В рамках российско-американского Альянса по онкологии)***

г. Санкт-Петербург
 ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН
 115478, г. Москва, Каширское ш., 24
 Тел.: 324-15-04

Курс**5-й Московский международный курс по эндоваскулярной хирургии врожденных и приобретенных пороков сердца, коронарной и сосудистой патологии***

г. Москва
 НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН
 121552, г. Москва, Рублевское ш., 135

Тел.: 414-77-34, 414-75-47
 Факс: 414-76-68

Июль**Конференции****Медико-биологические и физиологические аспекты экологии человека***

г. Архангельск
 Северный НЦ СЗО РАМН
 163000, г. Архангельск,
 Троицкий пр-т, 51
 Тел.: (8182) 64-73-94

Информационное обеспечение медицины труда

г. Москва
 ГУ НИИ МТ РАМН
 105275, г. Москва, пр-т Буденного, 31
 Тел.: 365-29-81

Этические проблемы биомедицинских исследований в медицине труда*

г. Москва
 ГУ НИИ МТ РАМН
 105275, г. Москва, пр-т Буденного, 31
 Тел.: 365-59-56

2-я Международная конференция «Геномика, протеомика и биоинформатика для медицины»*

г. Москва – г. Калуга – г. Москва
 т/х «Ф. Дзержинский»
 ГУ НИИ биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича РАМН
 119832, г. Москва, ул. Погодинская, 10
 Тел.: 246-20-71
 Факс: 245-08-57

Семинар**2-й Семинар Европейской Ассоциации неврологических обществ «Острая ишемия головного мозга. Инсульт»***

Кондопога – Петрозаводск,
 Карельский НМЦ СЗО РАМН, ПетрГУ, Российское общество ангиологов и сосудистых хирургов, Российское общество неврологов
 186640, г. Петрозаводск, пр-т Ленина, 33
 Тел.: (8142) 78-46-80
 E-mail: dudanov@karelia.ru

Сентябрь**Форум****5-й Всероссийский научный форум «Скорая помощь-2004. «Скорая» сегодня и в перспективе»**

г. Москва, ЦМТ
 РАМН, Национальное научно-практическое общество скорой медицинской

помощи, ЗАО «МЕДИ Экспо»
119415, г. Москва, пр-т Вернадского, 37/2,
Тел./факс: 938-92-11, 938-92-12
E-mail: expro@mediexpo.ru

Конгресс

2-й Всероссийский конгресс по менопаузе*
г. Москва
НЦАГиП РАМН
117997, г. Москва, ул. акад. Опарина, 4
Тел.: 438-8527, 438-85-40, 438-85-07

Съезд

6-й Всероссийский съезд онкологов
г. Челябинск
ЮУНЦ РАМН, ПНИЛ радиологической Онкологии и ангиологии ЮУНЦ РАМН, Челябинский областной онкодиспансер
454087, г. Челябинск, Медгородок, Челябинский областной онкодиспансер
Тел.: (3512)34-50-14

Симпозиумы

Достижения современной анестезиологии и интенсивной терапии (Российско-немецкое общество анестезиологов и реаниматологов)*
г. Нижний Новгород
РНЦХ РАМН
119992, г. Москва, Абрикосовский пер., 2
Тел.: 248-15-93
Факс: 248-07-03

Международный эмбриологический симпозиум «Югра-эмбрио-2003. Закономерности эмбриональных морфогенезов у человека и позвоночных животных»*
г. Ханты-Мансийск
ЮУНЦ РАМН, Ханты-Мансийский филиал ЮУНЦ РАМН, Департамент здравоохранения Ханты-Мансийского автономного округа, Ханты-Мансийский ГМИ Минздрава России
628011, г. Ханты-Мансийск, ул. Розина, 73
Тел.: (34671)2-49-68
Тел./факс: 2-45-88

Конференции

Давиденковские чтения, посвященные 110-летию кафедры невропатологии им. акад. С.Н. Давиденкова
г. Санкт-Петербург
СЗО РАМН, СПб МАПО Минздрава России

193015, г. Санкт-Петербург,
ул. Кирочная, 41
Тел.: (812) 279-74-91

4-я Норвежско-Карельская конференция по респираторной медицине и пульмонологии*
г. Петрозаводск
ПетрГУ, Карельский НМЦ СЗО РАМН
186640, г. Петрозаводск, пр-т Ленина, 33
Тел.: (8142) 76-44-58
E-mail: zilber@karelia.ru

Актуальные проблемы диагностики и терапии внутренних болезней
адрес тот же

Болезни почек: патогенез, клиника, лечение (к 60-летию включения Тувинской Народной республики в состав Российской Федерации)
г. Кызыл
СЗО РАМН, СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России
197022, филиал № 1, г. Санкт-Петербург., ул. Льва Толстого, 6/8,
Тел.: (812) 234-01-65

Межрегиональная конференция «Актуальные вопросы психиатрии и наркологии»
г. Красноярск
ГУ НИИ психического здоровья ТНЦ СО РАМН
634014, г. Томск, пос. Сосновый Бор
Тел.: (3822) 72-43-79, 72-43-97
Факс: (3822) 72-44-25
E-mail: redo@mail.tomsknet.ru
Красноярская ГМА Минздрава России
660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1
Тел.: (3912)46-29-50
E-mail: psychi@krsk.info

Всероссийская научно-практическая конференция «Метаболические механизмы иммунореактивности»*
г. Красноярск
ГУ НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН
660022, г. Красноярск,
ул. Партизана Железняка, 3-г
Тел./факс: (3912) 23-19-63
Тел.: (3912) 23-19-39
E-mail: rimpn@scn.ru
Красноярская ГМА Минздрава России
660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1
Тел.: (3912) 46-29-50; 22-01-84

ГУ НИИ клинической иммунологии СО РАМН
630099, г. Новосибирск, ул. Ядринцевская, 14
Тел.: (3832) 22-66-17; 22-26-74

Региональная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы региональной инфекционной патологии»
г. Иркутск
НИИ эпидемиологии и микробиологии НЦМЭ ВСНЦ СО РАМН
664025, г. Иркутск, ул. К. Маркса, 3
Тел.: (3952) 33-33-95
Тел./факс: (3952) 33-34-45
E-mail: niiem_irkutsk@mail.ru

Комплексная оценка состояния здоровья детей и подростков в Дальневосточном регионе
г. Хабаровск
НИИ охраны материнства и детства - Хабаровский филиал ГУ ДНЦ ФПД СО РАМН
680022, г.Хабаровск, ул.Воронежская, 49, к.1
Тел./факс: (4212) 35-63-35, 35-65-91
ДГМУ Минздрава России
680000, г.Хабаровск, ул.Муравьева-Амурского, 35
Тел.: (4212) 30-53-11, 22-73-36

3-я Республиканская научно-практическая конференция «Вопросы профилактической медицины в регионах Крайнего Севера»
г. Надым
Ямало-Ненецкий автономный округ, ГУ НИИ медицинских проблем Крайнего Севера РАМН
629730, г. Надым, 107 км.
Тел.: (349-95) 3-03-20, 9-70-79
E-mail: nii mpks@nadym. ru;
nii mpks@mail.ru

Проблемы хирургического лечения заболеваний аорты и ее ветвей
г. Москва
РНЦХ РАМН
119992, г. Москва, Абрикосовский пер., 2
Тел.: 248-13-00
Факс: 246-89-88
10-я Конференция «Современные методы электрофизиологии и лучевой диагностики»*
Адрес тот же

Современные проблемы витреоретинальной хирургии*
г. Москва
ГУ НИИГБ РАМН

119021, г. Москва, ул. Россолимо, 11
Тел./факс: 248-01-25

Научно-практическая конференция «Фармакотерапия в педиатрии»*

г. Москва, ЦМТ Краснопресненская наб., 12
ГУ НЦЗД РАМН
119021, г. Москва, Ломоносовский пр-т, 2/62
Тел.: 134-13-08

Региональная научно-практическая конференция «Здоровье и образование»*

г. Пермь
ГУ ПНЦ РАМН и АПО
614900, г. Пермь, ул. Большевикская, 85
Тел./факс 7(3422) 33-79-12
ГОУ ВПО «ПГМА МЗ РФ»
614900 г. Пермь, ул. Куйбышева, 39
Тел./факс: 7(3422) 34-49-47

Семинар

Молекулярно-генетические основы патогенности микроорганизмов
г. Москва
ГУ НИИЭМ им. Н.Ф.Гамалеи, 18
Тел.: 193-55-80

Школа

ЕШО: Форум по раку молочной железы*

г. Москва
ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН
115478, г. Москва, Каширское ш., 24
Тел.: 324-98-94, 324-15-04

Научные чтения

5-е Павловские чтения, посвященные 100-летию присуждения И.П. Павлову Нобелевской премии

г. Рязань
ОМБН РАМН, ГУ НИИ нормальной физиологии им. П.К. Анохина РАМН, Рязанский ГМУ Минздрава России, Мемориальный музей И.П. Павлова 390000, г. Рязань, ул. Павлова, 25
Тел.: (0912) 77-62-72

Октябрь

Форум

6-й Российский форум «Мать и дитя»*

г. Москва
ГУ НЦАГиП РАМН, Российское общество акушеров и гинекологов

117997, г. Москва, ул. акад. Опарина, 4
Тел.: 438-73-10, 438-73-00

Конгресс

1-й Всероссийский конгресс по биоэтике*

г. Волгоград
ГУ Волгоградский НЦ РАМН и АВО, ВГМУ Минздрава России
400066, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, 1
Тел.: (88442)33-69-81, 36-45-74

Российский национальный конгресс кардиологов*

г. Томск
ГУ НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН
634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а
Тел.: (3822) 55-34-49, 55-82-63
Факс: (3822) 55-84-10
Всероссийское научное общество кардиологов
101990, г. Москва, Петроверигский пер., 10.
Тел.: (095) 924-45-93
Факс: (095) 928-56-63
сайт ВНОК www.cardiosite.ru
E-mail: volkova@cardio.tsu.ru

3-й Всероссийский конгресс «Профессия и здоровье»*

г. Москва
ГУ НИИ МТ РАМН
105275, г. Москва, пр-т Буденного, 31
Тел.: 365-02-09, 118-61-10

3-й Российский конгресс по патофизиологии «Дизрегуляторная патология органов и систем»*

г. Москва
ГУ НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН
125315, г. Москва, ул. Балтийская, 8
Тел.: 151-17-56, 155-47-09, 155-47-35
E-mail: niiorp@mail.ru
ММА им. И.М. Сеченова Минздрава России
119881, г. Москва, ул. М. Трубецкая, 8
Тел.: 248-31-22

8-й Международный конгресс по парентеральному и энтеральному питанию, посвященный 60-летию РАМН*

г. Москва
ГУ ГНЦ РАМН, Ассоциация «Общество парентерального и энтерального питания»
125167, г. Москва, Новый Зыковский пр-д, 4а
Тел./факс: 212-12-69, 212-42-72
МНИИ СП им. Н.В. Склифосовского Комитета здравоохранения г. Москвы

129010, г. Москва, Сухаревская пл., 3
Тел.: 924-37-46

10-й Российский конгресс гастроэнтерологов

г. Санкт-Петербург
ОНУЦ «Гастроэнтерология (терапия)» РАМН, ВМА Минобороны России, ММА им. И.М. Сеченова, ИНС по терапии РАМН, ПК «Фундаментальные исследования в гастроэнтерологии и гепатологии» секции клинической физиологии НС РАН по физиологическим наукам, Российская гастроэнтерологическая ассоциация, Российское общество по изучению печени
119992, г. Москва, ул. Погодинская, 1
Тел.: 263-58-77
Факс: 248-36-10, 263-57-74

Симпозиумы

Холодовой стресс, критерии оценки, здоровье, профилактика*

г. Москва
ГУ НИИ МТ РАМН
105275, г. Москва, пр-т Буденного, 31
Тел.: 365-02-09, 366-07-92

Роль современных методов визуализации в диагностике заболеваний сердца и сосудов*

г. Москва
НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН
121552, г. Москва, Рублевское ш., 135
Тел.: 414-77-34, 414-76-86
Факс: 414-76-68

Современные аспекты лечения грыж брюшной стенки*

г. Москва
РНЦХ РАМН
119992, г. Москва, Абрикосовский пер., 2
Тел.: 248-13-00
Факс: 246-89-88

Инфекционные осложнения в реаниматологии

г. Москва
ГУ НИИ общей реаниматологии РАМН
107031, г. Москва, ул. Петровка, 25, стр.2.
Тел.: 209-96-77
E-mail: niioramn@mediann.ru

Конференции

Применение полупроводниковых лазеров в медицине

г. Санкт-Петербург
СЗО РАМН, СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России

197022, филиал № 1, г. Санкт-Петербург., ул. Льва Толстого, 6/8, Тел.: (812) 238-70-35

Региональная научно-практическая конференция «Инфекционная патология в Приморском крае»

г. Владивосток
ГУ НИИ эпидемиологии и микробиологии СО РАМН
690087, г. Владивосток, ул. Сельская, 1
Тел./факс: (4232) 44-14-38
E-mail: niieem_vl@mail.ru
Владивостокский ГМУ Минздрава России
690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2

Морфо-функциональные аспекты регенерации и адаптационной дифференцировки структурных компонентов опорно-двигательного аппарата в условиях механических воздействий

г.Курган
ЮУНЦ РАМН, Курганский филиал ЮУНЦ РАМН, РНЦ
«Восстановительная травматология и ортопедия им.акад.И.А.Илизарова» Минздрава России
640014, г.Курган, ул.М.Ульяновой, 6
Тел.: (3522) 53-17-32
Факс: (3522) 53-60-46
E-mail: gip@rncvto.kurgan.ru; naucaalex@mail.ru
Internet: www.ilizarov.ru

Лучевая диагностика и научно-технический прогресс

г.Москва
РАМН, ММА им.И.М.Сеченова Минздрава России
119992, г.Москва, ул.Б.Пироговская, 2, стр.3
Тел.: 248-75-34

4-я Международная конференция «Клинические исследования лекарственных средств»*

г. Москва
Дом ученых, г. Москва, ул. Пречистенка, 16
РАМН, 109240, г.Москва, ул.Солянка, 14
Тел.: 298-21-52
Департамент госконтроля качества лекарственных средств и медицинской техники Минздрава России
127994, г. Москва, Вадковский пер., 18/20
Тел./факс: 973-18-67
Региональный общественный благотворительный фонд поддержки здра-

воохранения «Здоровье»
121165, г. Москва, ул.Студенческая, 38
Тел.: 249-86-01, 249-45-56

6-я Дальневосточная региональная научно-практическая конференция «Новые научные технологии»

г. Владивосток
ГУ ДНЦ физиологии и патологии дыхания СО РАМН
675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22
Тел.: (4162) 44-27-84;
Тел./факс: (4162) 42-12-28;
E-mail: lucenko@amur.ru
Ин-т медицинской физики им. У.Х. Коввиллема

Итоговая (ежегодная) научно-практическая конференция ГУ НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН «Вопросы сохранения и развития здоровья населения Севера и Сибири»

г. Красноярск
ГУ НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН
660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3-г
Тел./факс: (3912) 23-19-63
E-mail: rimpn@scn.ru

Тяжелые висцеральные гнойные инфекции*

г. Иркутск
ГУ НЦ реконструктивной и восстановительной хирургии ВСНЦ СО РАМН
664079, г. Иркутск, м/р Юбилейный-100
Тел./факс: (3952) 38-53-31
E-mail: arleon@rol.ru

Всероссийская научно-практическая конференция «Клиноморфологические аспекты общепатологических процессов при социально значимых заболеваниях», посвященная памяти профессоров М.Я. Субботина и Ю.Г. Целлариуса*

г. Новосибирск
ГУ НИИ региональной патологии и патоморфологии СО РАМН
630117, г. Новосибирск, ул. акад. Тимакова, 2
Тел.: (3832) 32-31-56
Факс: (3832) 33-48-45
E-mail: pathol@cyber.ma.nsc.ru
ГУП Институт цитологии и генетики СО РАН
630090, г. Новосибирск, пр-т Лаврен-

тьева, 10
Тел.: (3832) 32-31-56
Факс: (3832) 33-48-45;
E-mail: rubt@bionet.nsc.ru
Новосибирская ГМА Минздрава России
630091, г. Новосибирск, Красный пр-т, 52
Тел.: (3832) 22-32-04
Факс: (3832) 22-13-80
E-mail: vd_novikov@medin.nsc.ru

Научно-практическая конференция «Охрана психического здоровья»*

г. Владивосток
ГУ НИИ психического здоровья ТНЦ СО РАМН
634014, г. Томск, пос. Сосновый Бор
Тел.: (3822) 72-43-79, 72-43-97
Факс: (3822) 72-44-25
E-mail: redo@mail.tomsknet.ru
Дальневосточный филиал ГУ НИИ ПЗ ТНЦ СО РАМН.
Тел.: (4232) 20-32-21

«Антибиотики в XX–XXI веке» (К 50-летию ГУ НИИНА РАМН)*

г. Москва
ГУ НИИ по изысканию новых антибиотиков им. Г.Ф. Гаузе РАМН
119021, г. Москва, ул. Б. Пироговская, 11
Тел.: 246-99-80
Факс: 245-02-95
E-mail: instna@online.ru

Всероссийская научно-практическая конференция «Проблемы риска здоровью населения России от воздействия факторов внешней среды», посвященная 60-летию РАМН*

г. Москва
ГУ НИИ экологии человека и гигиены окружающей среды им. А.Н. Сысина РАМН
119992, г. Москва, ул. Погодинская 10/15, стр. 1
Тел.: 246-05-18, 246-35-94
Факс: 245-03-14, 247-04-28
Департамент Госсанэпиднадзора Минздрава России
127994, г. Москва, Вадковский пер., 18/20
Тел.: 973-13-95
Факс: 973-15-49

Механизмы канцерогенеза: клеточные, вирусные и молекулярные аспекты*

г. Москва
ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН

115478, г. Москва, Каширское ш., 24
Тел. 324-14-70, 323-57-33
ГУ НИИ медицинской приматологии
РАМН
354376, Сочи-А, Веселое-1
Тел.: (8622) 91-92-50, 42-22-39

Современные проблемы синаптической передачи
г. Москва
ГУ НИИ мозга РАМН
105064, г. Москва, пер. Обуха, 5
Тел.: 917-80-07
Факс: 916-05-95

«Актуальные проблемы психиатрии» (юбилейная конференция, посвященная 60-летию НЦПЗ РАМН)
г. Москва,
НЦПЗ РАМН
115522, г. Москва, Каширское ш., 34
Тел.: 117-70-01

Новые экспериментальные направления развития эндоваскулярной хирургии в лечении врожденной и приобретенной патологии сердца и сосудов*
г. Москва
НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН
121552, г. Москва, Рублевское ш., 135
Тел.: 414-77-34
Факс: 414-76-68

Теоретические, практические и клинические основы гемоагрегации*
г. Подольск, МО
ООО «НИИК хирургии крови»
142100, г. Подольск, ул. Кирова, 38
Тел.: (827) 54-58-62
Факс: (827) 54-58-98

Семинары

41-й Ежегодный семинар «Актуальные проблемы медицины критических состояний»
г. Петрозаводск
ПетрГУ, Карельский НМЦ СЗО РАМН
186640, г. Петрозаводск,
пр-т Ленина, 33
Тел.: (8142) 76-44-58
E-mail: zilber@karelia.ru

Современные лабораторные технологии и информативные диагностические комплексы в медицине труда
г. Москва
ГУ НИИ МТ РАМН
105275, г. Москва, пр-т Буденного, 31
Тел.: 365-59-56

Современная диагностика, лечение и профилактика различных инфекционных заболеваний
г. Москва
ГУ НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи
РАМН
123098, г. Москва, ул. Гамалеи, 18
Учебный центр «Ниармедик плюс»
Тел.: 193-43-81

Школа-семинар

6-я Всероссийская школа-семинар «Клиническая электрофизиология, интервенционная и хирургическая аритмология»*
г. Москва
НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН
121552, г. Москва, Рублевское ш., 135
Тел.: 414-77-34, 414-77-84
Факс: 414-76-68

Школа

Сессия Национальной школы гастроэнтерологов, гепатологов*
г. Санкт-Петербург
ОНУЦ «Гастроэнтерология (терапия)»
РАМН, ВМА Минобороны России
ММА им. И.М. Сеченова, НС по терапии РАМН, ПК «Фундаментальные исследования в гастроэнтерологии и гепатологии» секции клинической физиологии НС РАН по физиологическим наукам, Российская гастроэнтерологическая ассоциация, Российское общество по изучению печени
119992, г. Москва, ул. Погодинская, 1
Тел.: 248-56-16, 248-38-44
Факс: 248-38-44, 248-56-16

Школа для специалистов системы контроля качества лекарственных средств «Высокоэффективная жидкостная хроматография»
г. Томск
ГУ НИИ фармакологии ТНЦ СО РАМН
634028, г. Томск, пр-т Ленина, 3
Тел.: (3822) 41-83-73

Конкурс

2-й Сибирский конкурс молодых ученых «Терапия и фундаментальные науки - перспективы сотрудничества в новом тысячелетии»
г. Новосибирск
ГУ НИИ терапии СО РАМН
630118, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1
Тел./факс: (3832) 11-75-03, 11-74-09
E-mail: rootnii@online.nsk.su

Лекции, круглые столы, клинические конференции

Актуальные вопросы неврологии
г. Москва
ГУ НИИ неврологии РАМН
125367, г. Москва,
Волоколамское ш., 80
Тел.: 490-20-43, 490-21-04

Научные чтения

14-е Сеченовские чтения
г. Москва
ГУ НИИ нормальной физиологии им. П.К. Анохина РАМН, кафедра нормальной физиологии ММА им. И.М. Сеченова Минздрава России
125009, г. Москва, ул. Моховая, 11, стр. 4
Тел.: 203-66-70
Факс: 203-54-32

Ноябрь

Форумы

5-й Всероссийский научный форум «Хирургия-2004. Актуальные проблемы хирургических заболеваний»
г. Москва, ЦМТ
Институт хирургии им. А.В. Вишневского РАМН, ЗАО «МЕДИ Экспо»
119415, г. Москва,
пр-т Вернадского, 37/2
Тел./факс: 938-92-11, 938-92-12
E-mail: expo@mediexpo.ru

6-й Всероссийский научный форум «Стоматология-2004. Новые аспекты диагностики и лечения стоматологических заболеваний»
г. Москва
ЦМТ, РАМН, Федеральное управление Медбиоэкстрем Минздрава России, ЗАО «МЕДИ Экспо»
119415, г. Москва,
пр-т Вернадского, 37/2
Тел./факс: 938-92-11, 938-92-12
E-mail: expo@mediexpo.ru

Конгресс

8-й Российский онкологический конгресс*
г. Москва, Российская академия гос. службы при Президенте РФ
ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН
115478, г. Москва, Каширское ш., 24
Тел.: 324-44-16

3-й Всероссийский тиреоидологический конгресс*
г. Москва

ГУ ЭНЦ РАМН
117036, г. Москва, ул. Дм. Ульянова, 11
Тел.: 124-62-03, 129-01-24

Съезд

10-й Всероссийский съезд сердечно-сосудистых хирургов*
г. Москва

НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН
121552, г. Москва, Рублевское ш., 135
Тел.: 414-77-34
Факс: 414-76-68

Сессия

Итоговая (ежегодная) научная сессия СНЦ СЗО РАМН «Современные проблемы медицины Севера»

г. Архангельск
Северный НЦ СЗО РАМН
163000, г. Архангельск,
Троицкий пр-т, 51
Тел.: (8182) 64-74-01

Симпозиум

Создание и изучение новых лекарственных препаратов

г. Томск
ГУ НИИ фармакологии ТНЦ СО РАМН
634028, г. Томск, пр-т Ленина, 3
Тел.: (3822)41-83-72

Конференции

Международная конференция «Актуальные вирусные инфекции – теоретические и практические аспекты»*

г. Санкт-Петербург
НИИ гриппа РАМН
197376, г. Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, 15/17
Тел.: (812) 234-62-00

7-я Научная конференция «Генетика человека и патология»

г. Томск
ГУ НИИМГ ТНЦ СО РАМН
634050, г. Томск, Набережная реки Ушайки, 10
Тел.: (3822) 51-31-46 (доп.142)
E-mail: aksana@img.tsu.ru

Клиника, адаптация и реабилитация больных шизофренией

г. Томск
ГУ НИИ психического здоровья ТНЦ СО РАМН
634014, г. Томск, пос. Сосновый Бор
Тел.: (3822) 72-43-79, 72-43-97, 72-31-51
Факс: (3822) 72-44-25
E-mail: redo@mail.tomsknet.ru

Региональная научно-практическая конференция «Экстрагенитальная патология и репродуктивное здоровье»

г. Томск
ГУ НИИ АгиП ТНЦ СО РАМН
634063, г. Томск, ул. Лазо, 5
Тел./факс: (3822) 67-18-20
Тел.: (3822) 66-48-90;
E-mail: roddom4@mail.tomsknet.ru

11-я (ежегодная) Научно-практическая конференция «Актуальные проблемы кардиологии»*

г. Тюмень
Тюменский филиал ГУ НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН
625026, г. Тюмень, ул. Мельникайте, 111
Тел.: (3452) 22-76-08, 33-58-17, 22-22-24
Факс: (3452) 22-53-49;
E-mail: cardio@tmn.ru

1-я Российская конференция «Современные достижения лекарственной терапии вирусных инфекций»*

г. Москва, Российская академия гос. службы при Президенте РФ, пр-т Вернадского, 84
ГУ НИИ вирусологии им. Д.И. Иванова РАМН
123098, г. Москва, ул. Гамалеи, 16
Тел.: 190-28-74
Факс.: 190-28-67
ЦНИИЭ Минздрава России
111123, г. Москва, ул.Новогиреевская, 3а
Тел.: 365-30-09

Научно-практическая конференция «Проблема тромбозов в ревматологии»

г. Москва
ГУ ИР РАМН
115522, г. Москва, Каширское ш, 34а
Тел.: 114-44-90, 114-44-86
Факс: 114-44-86
E-mail: rheum.sc@mail.cnt.ru

Инфекции в онкологии

г. Москва
ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН
115478, г. Москва, Каширское ш., 24
Тел.: 324-18-40
Факс: 324-18-30

Итоги работы противотуберкулезной службы территорий, курируемых ГУ ЦНИИТ РАМН за 2002-2004 гг.

г. Москва

ГУ ЦНИИТ РАМН
107564, г. Москва, Яузская аллея, 2
Тел./факс: 963-80-00
E-mail: citramn@online.ru

Всероссийская научно-практическая конференция «Задачи гигиены детей и подростков в обеспечении стратегии устойчивого развития общества»*

г. Москва
НИИ гигиены и охраны здоровья детей и подростков ГУ НЦЗД РАМН
103064, г. Москва, М. Казенный пер., 5
Тел.: 917-48-31, 917-90-45

Международная научно-практическая конференция «Здоровьесберегающие технологии в медицине, образовании, бизнесе»*

Таиланд
ГУ ПНЦ РАМН и АПО
614900, г. Пермь, ул. Большевикская, 85
Тел./факс: 7(3422) 33-79-12
ГОУ ВПО «ПГМА МЗ РФ»
614900, г. Пермь, ул. Куйбышева, 39
Тел.: 7(3422) 33-49-47

Окружная конференция (Приволжский и Уральский федеральные округа) «Вопросы дифференциальной диагностики и лечения рака легкого»

ГУ ПНЦ РАМН и АПО,
614900, г. Пермь, ул. Большевикская, 85
ГОУ ВПО «ПГМА МЗ РФ» 614990, г. Пермь, ул. Куйбышева, 39
Тел.: 7(3422)33-49-47

10-я Юбилейная научно-практическая конференция «Медицина и охрана здоровья - 2004»

г. Тюмень
ЮУНЦ РАМН, Тюменский отдел ЮУНЦ РАМН, Тюменская ГМА Минздрава России
Тюменская обл. больница интенсивного лечения
625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54
Тел.: (3452) 22-21-91

Методы и технологии экспериментальной и клинической реаниматологии *

г. Москва
ГУ НИИ общей реаниматологии РАМН
107031, г. Москва, ул. Петровка, 25, стр.2
Тел.: 209-96-77
E-mail: niiorramn@mediann.ru

Клиническая морфология новообразований эндокринных желез
г. Москва
ГУ НИИ морфологии человека РАМН
117418, г. Москва, ул. Цюрупы, 3
Тел.: 120-00-41
Тел./факс: 120-80-65

Опыт интеграции научных исследований НИИ – ВУЗ – клиника
г. Москва
ГУ НИИ нормальной физиологии им. П.К. Анохина РАМН
125009, г. Москва, ул. Моховая, 11, стр.4
Тел.: 203-66-70
Факс: 203-54-32

Семинары

Методы исследования в области контроля качества и безопасности продовольственного сырья и пищевых продуктов
г. Москва
ГУ НИИ питания РАМН
109240, г. Москва, Устьинский пр-д, 2/14
Тел.: 298-18-57, 298-18-72

Региональный семинар «Клинические аспекты и методы коррекции перекисидации липидов»
г. Владивосток
НИИ медицинской климатологии и восстановительного лечения – Владивостокский филиал ГУ ДНЦ ФПД СО РАМН

690105, г. Владивосток, ул. Русская, 73-г
Тел./факс: (4232)34-55-02, 40-67-28;
E-mail: imkv_l_nch@mail.primo-rye.ru, curdeal@mail.ru

Декабрь

Съезд

3-й Съезд Общества пластических, реконструктивных и эстетических хирургов России*
г. Москва, Конгресс-центр академии финансов, Ленинградский пр-т, 64
РНЦХ РАМН, ОПРЭХ
г. Москва
119992, г. Москва, Абрикосовский пер., 2
Тел.: 248-12-66
Факс: 246-60-77
E-mail: milanov@med.u
ММА им. И.М. Сеченова Минздрава России
119435, г. Москва, Б. Пироговская 2/6

Сессия

Итоговая (ежегодная) научная сессия ННЦ СЗО РАМН «Современные подходы к изучению здоровья на региональном уровне»
г. Великий Новгород
Новгородский ННЦ СЗО РАМН,
173008, г. Великий Новгород, ул. Б. Санкт-Петербургская, 96/2
Тел.: (8162) 132-297, 641-669

Факс: (8162) 272-434, 643-891
E-mail: smeuz@novsu.ac.ru

Симпозиум

Новые возможности применения современных методов ультразвуковой и лучевой диагностики заболеваний глаза и орбиты*
г. Москва
ГУ НИИГБ РАМН
119021, г. Москва, ул. Россолимо, 11
Тел./факс: 248-01-25

Конференция

2-я Научно-практическая конференция «Компенсаторно-приспособительные процессы (фундаментальные и клинические аспекты)»*
г. Новосибирск
ГУ НЦ клинической и экспериментальной медицины СО РАМН
630117, г. Новосибирск, ул. акад. Тимакова, 2
Тел./факс: (3832) 33-64-56;
E-mail: sck@cyber.ma.nsc.ru

Достижения и перспективы развития микробиологической диагностики туберкулеза
г. Москва
ГУ ЦНИИТ РАМН
107564, г. Москва, Яузская аллея, 2
Факс: 963-80-00
E-mail: citramn@online.ru

Часть 2 (совместно с секцией физиологии Отделения биологических наук РАН)

Июнь

Конференция

25-я Ежегодная конференция по гравитационной физиологии*
г. Москва
ГНЦ РФ Ин-т медико-биологических проблем РАН
123007, г. Москва, Хорошевское ш., 78-а
Тел.: 195-02-23
Факс: 195-22-53

Эндокринная регуляция функций дыхательных путей и легких*
г. Москва
НС РАН по физиологическим наукам, МГУ им. М.В. Ломоносова

119889, Москва, Воробьевы горы, МГУ
Тел./факс: 245-04-33

Симпозиум

6-й Симпозиум по сравнительной электрокардиологии*
г. Сыктывкар
Ин-т физиологии Коми НЦ УрО РАН, Коми НМЦ СЗО РАМН
167982, г. Сыктывкар, ул. Первомайская, 50
Тел./факс: (8212) 24-00-85
E-mail: office@physiol/ komisc.ru

2-й Симпозиум «Актуальные проблемы экологической физиологии человека на Севере»*
адрес тот же

Июль

Конференция

Всероссийская конференция «Медико-биологические аспекты экологии человека»*
г. Архангельск
НС РАН по физиологическим наукам, НС РАН по проблемам экологии и чрезвычайным ситуациям, ин-т физиологии природных адаптаций УрО РАН
163061, г. Архангельск, пр-т Ломоносова, 249
Тел./факс: (8182) 652-992

Август**Школа****Школа ИБРО (Международная организация изучения мозга) «Сенсорная физиология»***

г. Москва
Ин-т высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН
117485, г. Москва, ул. Бутлерова, 5-а
Тел.: 334-70-00
Факс: 334-85-00

Сентябрь**Съезд****19-й Съезд физиологического общества им. И.П. Павлова***

г. Екатеринбург
Физиологическое об-во им. И.П.Павлова, НС РАН по физиологическим наукам УрО РАН
629219, г. Екатеринбург, ул. Первомайская, 91
Тел.: (3432) 493-174
Факс: (3432) 744-133

Конференция**19-я Всероссийская конференция «Физиология и патология пищеварения», посвященная 100-летию присуждения И.П.Павлову Нобелевской премии**

г.г. Краснодар, Геленджик
НС РАН по физиологическим наукам, Российский центр функциональной хирургической гастроэнтерологии Минздрава России
350000, г. Краснодар, ул. Седина, 4
Тел./факс: (8612) 603-531

Октябрь**Конференция****Молекулярная медицина и биобезопасность***

г. Москва
ГНЦ РФ Ин-т медико-биологических проблем РАН
ММА им.И.М.Сеченова Минздрава России
119992, г.Москва, ул.Б.Пироговская, 2/6
Тел.: 248-47-77
Факс: 248-48-93

Физиология развития ребенка

г. Москва
Ин-т возрастной физиологии РАО
119121, г. Москва ул. Погодинская, 8 к. 2
Тел./факс: 245-04-33

Симпозиум**Нейрохимия. Фундаментальные и прикладные аспекты***

г. Москва
Ин-т биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН
117871, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 16/10
Тел.: 335-01-00
Факс: 335-08-12

Школа**Школа по молекулярной физиологии**

г. Санкт-Петербург
Ин-т эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН

194223, г. Санкт-Петербург,
пр-т. М. Тореза, 44
Тел.: (812) 552- 30-24

Ноябрь**Конференция****3-я Конференция «Проблемы боевого стресса»**

г. Москва
НС РАН по физиологическим наукам, ГНИ испытательный ин-т военной медицины Минобороны России
127083, г. Москва, Петровско-Разумовская аллея, 12-а
Тел.: 212-60-01
Факс: 250-57-32-

Физиология иммунной системы*

г. Москва
НС РАН по физиологическим наукам, ин-т иммунологии Минздрава России
115478, г. Москва, Каширское ш., 24 к.2
Тел.:116-48-82
Факс: 117-10-27

Сессия**Научная сессия, посвященная 100-летию присуждения И.П. Павлову Нобелевской премии**

г. Санкт-Петербург
НС РАН по физиологическим наукам, ин-т физиологии им. И.П.Павлова
199034, г. Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6
Тел.: (812) 328-11-01
Факс: (812) 328-05-01

КОНКУРС

на замещение вакантных должностей

Профессоров кафедр (д-р наук): анестезиологии и реаниматологии; лучевой диагностики, лучевой терапии и медицинской физики – 2 (0,5 ст.; 0,5 ст.); офтальмологии с курсами детской офтальмологии и офтальмоонкологии и орбитальной патологии (по курсу офтальмоонкологии и орбитальной патологии); кардиологии; инфекционных болезней – 0,5 ст.; курортологии, терапии и физиотерапии – 0,5 ст.; детской оториноларингологии; детской нейрохирургии; клинической лабораторной диагностики; медицинской радиологии; клинической физиологии и функциональной диагностики – 2 (0,5 ст.; 0,5 ст.); общей патологии и патофизиологии – 0,5 ст.; общей гигиены и медицины труда – 0,5 ст.; радиационной гигиены; военной и экстремальной медицины; терапевтической стоматологии – 0,5 ст.

Доцентов кафедр (канд. наук): урологии – 2 (1,0 ст.; 1,0 ст.); офтальмологии с курсами детской офтальмологии и офтальмоонкологии и орбитальной патологии – 2 (1,0 ст.; 0,5 ст.) по курсу детской офтальмологии; травматологии; онкологии – 2 (1,0 ст.; 1,0 ст.); сердечно-сосудистой хирургии – 0,5 ст.; клинической радиологии; клинической ангиологии и сосудистой хирургии; нефрологии и гемодиализа – 2 (1,0 ст.; 1,0 ст.); эндоскопии; термических поражений, ран и раневой инфекции – 4 (0,5 ст.; 0,5 ст.; 0,5 ст.; 0,5 ст.); эндоскопической урологии – 0,5 ст.; клинического ухода и реабилитации – 2 (0,5 ст.; 0,5 ст.); лучевой диагностики, лучевой терапии и медицинской физики – 5 (1,0 ст.; 0,5 ст.; 0,5 ст.; 0,5 ст.; 0,5 ст.); терапии; питания; профпатологии; медицинской экспертизы; дерматовенерологии с курсом лабораторной диагностики – 0,5 ст., по курсу; психиатрии; фтизиопульмонологии – 0,5 ст., психотерапии, медицинской психологии и сексологии; клинической аллергологии; клинической токсикологии – 0,5 ст.; курортологии, терапии и физиотерапии – 0,25 ст.; лечебного дела – 0,5 ст.; акушерства и гинекологии; педиатрии – 2 (1,0 ст.; 1,0 ст.); детских инфекционных болезней с курсом детской дерматовенерологии, по курсу; детской хирургии; детской нейрохирургии; медицинской генетики; сестринского дела в педиатрии и акушерства – 2 (1,0 ст.; 0,5 ст.); биохимии; ультразвуковой диагностики – 2 (1,0 ст.; 0,5 ст.); эпидемиологии – 0,5 ст.; коммунальной гигиены; дезинфекционного дела и медицинской энтомологии; медицины катастроф – 0,5 ст.; общественного здоровья и здравоохранения; международного здравоохранения – 0,5 ст.; стоматологии и зубопротезных технологий – 0,5 ст.

Ассистентов кафедр (канд. наук): общей, лазерной и эндоскопической хирургии; хирургии; сердечно-сосудистой хирургии – 0,5 ст.; анестезиологии и реаниматологии; клинической ангиологии и сосудистой хирургии; нефрологии и гемодиализа – 0,5 ст.; пластической и реконструктивной микрохирургии с рентгенохирургией – 0,75 ст.; терапии и подростковой медицины; гематологии и интенсивной терапии (к.н.; б/ст.); профпатологии; эндокринологии и диабетологии; дерматовенерологии с курсом лабораторной диагностики, по кафедре; физиотерапии; физической реабилитации и спортивной медицины с курсом восстановительной медицины – 0,5 ст. по кафедре; фтизиопульмонологии – 0,5 ст.; психотерапии, медицинской психологии и сексологии – 0,5 ст.; акушерства и гинекологии; педиатрии; неврологии детского возраста; лучевой диагностики детского возраста – 2 (1,0 ст.; 1,0 ст.); медицинской радиологии – 0,5 ст.; медицины катастроф – 0,5 ст.; общественного здоровья и здравоохранения – 0,5 ст.; транспортной медицины – 0,5 ст.

Старших преподавателей кафедр (канд. наук): вирусологии; иностранных языков (к.н.; б/ст.); коммунальной гигиены – 0,5 ст.

Ведущих научных сотрудников (д-р наук): группы НИЦ при кафедре медицинской радиологии; отдела детской хирургии.

Научного сотрудника (к.н.; б/ст.) проблемной научно-исследовательской лаборатории медицинской цитологии.

К участию в конкурсе приглашаются лица, проживающие в г. Москве и Московской области.

Срок подачи заявлений для участия в конкурсном отборе – с 20 августа 2004 г. по 20 сентября 2004 г.

Документы согласно положению о конкурсе направляются по адресу:

123995, г. Москва, ул. Баррикадная, дом 2/1. Ученый совет.

Телефон для справок: (095) 252-00-65

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Редакция журнала «Российские медицинские вести» просит авторов соблюдать следующие правила.

1. Статья должна быть написана на актуальную для практической медицины тему, высоком научном и методическом уровне. Желательно, чтобы материал был изложен доступным для понимания широкого круга врачей языком, содержал новую научную информацию и рекомендации практического характера.

2. Статья должна иметь препроводительную, подписанную руководителем учреждения, в котором выполнена работа. На изобретение или рационализаторское предложение необходимо представить один экземпляр заверенной копии авторского свидетельства или удостоверения.

3. В редакцию направляют первый и второй экземпляры статьи, напечатанные на одной стороне листа бумаги формата А4 (210×297 мм) через два интервала между строками, по возможности – дискету с записью статьи в редакторах текстов «Word», «Works» и др. (формат rtf, doc). Текстовый и иллюстративный материалы можно пересылать по E-mail в виде attachment (адрес ниже).

4. Желательно, чтобы объем оригинальных статей не превышал 12 страниц, лекционных, обзорных и общетеоретических – 15, по обмену опытом работы – 6. Наличие рисунков и таблиц – **желательно**.

5. Со статьей необходимо представить напечатанное на отдельном листе резюме объемом не более 1/3 страницы, отражающее основное содержание работы. В конце резюме должны быть приведены ключевые слова статьи.

6. На первой странице статьи указывают фамилию и инициалы автора (авторов), названия работы и учреждения, где она выполнена. Статью подписывают все авторы, указывая фамилию, имя, отчество, служебный и домашний адреса с почтовыми индексами, номера телефонов.

7. Материал статьи должен быть изложен четко, сжато, без обширных исторических и литературных сведений, тщательно выверен. Цитаты, формулы, дозы лекарственных средств визируют на полях. В сносках обязательно указывают фамилию и инициалы автора (авторов), название источника, издательство, место и год издания, том, выпуск, страницы.

8. Иллюстрации (фотографии, графики, схемы и др.) представляют в двух экземплярах. Фотографии должны быть контрастными, выполнены на плотной глянцевой бумаге, без повреждений (изломов, следов от надписей на обороте); графики и схемы выполняют на плотной бумаге черной тушью либо с помощью компьютерной графики, они должны иметь хорошее качество, позволяющее изготовить оригинал для типографии. На обороте каждой иллюстрации простым карандашом пишут ее номер, фамилию первого автора статьи и ее название, обозначают верх и низ. Подрисовочные подписи печатают на отдельном листе. В них указывают номера рисунков, их названия, объясняют все условные обозначения. В подписях под микрофотографиями должны быть указаны метод окраски и кратность увеличения.

9. Таблицы следует печатать на отдельных листах через два интервала между строками. Они должны быть компактными, иметь название, их головка – точно соответствовать содержанию граф. Цифровой материал необходимо обработать статистически. Фототаблицы редакция не принимает.

10. Сокращения терминов, кроме общепринятых, не допускаются. Название фирм, выпускающих лекарственные средства, реактивы, аппаратуру, следует давать в оригинальной транскрипции с указанием страны. Результаты исследований и наблюдений должны быть выражены в единицах Международной системы (СИ).

11. Пристатейный список литературы должен быть напечатан на отдельном листе через два интервала между строками. В списке приводят только относящиеся к обсуждаемому вопросу работы на русском и других языках. В библиографическом описании указывают фамилию и инициалы автора (авторов), название работы, издательство, место и год издания, том, выпуск, страницы. Источники располагают строго в алфавитном порядке (сначала работы отечественных авторов, затем – зарубежных). Нумерация должна соответствовать нумерации (в квадратных скобках) в тексте статьи. Нельзя давать ссылки на неопубликованные материалы. Библиография должна содержать последние работы отечественных и зарубежных авторов по данной теме. Объем пристатейного списка литературы не должен превышать 25 источников.

12. Редакция не принимает статьи, направленные для опубликования в другие журналы или уже опубликованные.

13. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать текст статьи. Корректуры авторам не высылают, всю работу с ними проводят по авторскому оригиналу.

14. Статьи, не принятые к опубликованию, авторам не возвращают. Переписку с авторами в таких случаях редакция не ведет.

15. В случае невыполнения указанных правил, статьи к публикации не принимают.

Адрес редакции: г. Москва, ул. Поликарпова, д.10. Телефон / факс: (095)946-0716.

Адрес для корреспонденции: 125284, г. Москва, а/я 74, журнал «Российские медицинские вести».

E-mail: rm-vesti@mtu-net.ru. Интернет: www.m-vesti.ru