

**РЕДАКЦИОННАЯ  
КОЛЛЕГИЯ:**

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

**Учредитель:**

Издательский дом «М-Вести»

**Издатель:**

Издательский дом «М-Вести»

**Тираж** 3000 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-2000”, том I)

**КМ 1001** – для индивидуальных  
подписчиков

**КМ 1002** – для предприятий и  
организаций (по Российскому  
медицинскому каталогу)

**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:** georgeormv@mtu-net.ru  
rm-vesti@mtu-net.ru

“Russian Medical News”  
Address of Editorial Office:  
Polikarpova, 10,  
Moscow, Russia.

Электронная версия журнала  
находится в Интернете на веб-сайте  
<http://www.mtu-net.ru/rmvesti>

При перепечатке ссылка  
на журнал обязательна  
Ответственность за достоверность рекламных  
публикаций несут рекламодатели

© “Российские медицинские вести”

# РОССИЙСКИЕ МЕДИЦИНСКИЕ

*Вести*

## В номере

Материалы девятой (LXXII) сессии Общего  
собрания РАМН

- Сепсис в хирургии:  
современное состояние проблемы
- Внутрибольничные инфекции
- Инфекционные болезни и цивилизация
- Значение персистенции бактериальных патогенов  
для клинической практики
- Терапевтические вакцины
- Значение деблокады органной микроциркуляции  
в повышении эффективности лечения  
деструктивно-воспалительных заболеваний  
и преодолении устойчивости к антибиотикам

Сочетанные радиационные поражения человека:  
новые горизонты изучения молекулярных  
механизмов патогенеза

Вентиляторассоциированная пневмония: критерии  
диагностики, прогноз,  
эмпирическая антибактериальная терапия

Основные результаты научных исследований  
по комплексным проблемам медицины, выполненных  
в России в 1999 г.

Резюме докторских диссертаций,  
утвержденных ВАКом России

# СОДЕРЖАНИЕ № 3, 2000

## Материалы выступлений на девятой (LXXXII) сессии общего собрания РАМН

*Савельев В.С., Гельфанд Б.Р., Гологорский В.А.*  
Сепсис в хирургии: современное состояние проблемы ..... 4

*Семина Н.А., Ковалева Е.П., Генчиков Л.А., Шаханина И.Л.*  
Внутрибольничные инфекции ..... 9

*Сергиев В.П., Малышев Н.А., Дрынов И.Д.*  
Инфекционные болезни и цивилизация ..... 11

*Бухарин О.В.*  
Значение персистенции бактериальных патогенов для клинической практики ..... 18

*Семенов Б.Ф., Егорова Н.Б., Семенова И.Б., Курбатова Е.А.*  
Терапевтические вакцины ..... 26

*Баркаган З.С., Шойхет Я.Н., Бобоходжаев М.М.*  
Значение деблокады органной микроциркуляции в повышении эффективности лечения деструктивно-воспалительных заболеваний и преодоления устойчивости к антибиотикам ..... 33

## Лекции, обзоры

*Гогин Е.Е.*  
Сочетанные радиационные поражения человека: новые горизонты изучения молекулярных механизмов патогенеза ..... 37

*Синопальников А.И., Дмитриев Ю.К.*  
Вентиляторассоциированная пневмония: критерии диагностики, прогноз, эмпирическая антибактериальная терапия ..... 45

## Исследования

*Шахов Б.Е., Филиппов Ю.Н., Шарабрин Е.Г., Тюрина Т.Ю.*  
Новые взгляды на лечение больных с аортальным стенозом крайней степени риска, сопровождающимся декомпенсацией кровообращения ..... 52

*И.А. Лазарев*  
Современные подходы к выявлению *Helicobacter pylori* у больных с осложненными формами язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки ..... 55

## Опыт клинициста

*Шилов А.М., Мельник М.В., Санодзе И.Д., Святлов И.С., Максимова Л.А.*  
Врожденный синдром удлинения интервала Q-T ..... 60

*Пинчук Т.П., Галанкина И.Е., Абакумов М.М., Волков С.В.*  
Рефлюкс-эзофагит: эндоскопические и морфологические параллели ..... 66

## В Президиуме РАМН

*Фролов Н.И., Нестерова Л.А.*  
Основные результаты научных исследований по комплексным проблемам медицины, выполненных в России в 1999 г. .... 67

## Сведения из ВАКа

Резюме докторских диссертаций, утвержденных ВАКом России ..... 76

## Report on the 9th Section of the Joint Meeting of RAMS

- Saveliev V.S., Gelfand B.R., Gologorsky V.A.*  
Sepsis in surgery: modern state of a problem ..... 4
- Semina N.A., Kovaleva E.P., Genchikov L.A., Shakhanina I.L.*  
Nosocomial infections ..... 9
- Serguiev V.P., Malyshev N.A., Drynov I.D.*  
Infectious diseases and civilization ..... 11
- Bukharin O.V.*  
The significance of bacterial pathogens' persistence for clinical practice ..... 18
- Semenov B.F., Egorova N.B., Semenova I.B., Kurbatova E.A.*  
Therapeutic vaccines ..... 26
- Barkagan Z.S., Shoyhet Y.N., Bobohodjaev M.M.*  
The significance of organic microcirculation for the efficiency of treatment  
against destructive and inflammable diseases, and overcoming of resistibility  
to antibiotics ..... 33

## Lectures, reviews

- Goguin E.E.*  
Concomitant radioactive injuries: new horizons in studying the molecular  
mechanisms of pathogenesis ..... 37
- Sinopalnikov A.I., Dmitriev Yu.K.*  
Fan-associated pneumonia: criteria of diagnosis, prognostication,  
empiric antibacterial treatment ..... 45

## Investigations

- Shakhov B.E., Filippov Yu.N., Sharabrin E.G., Tyurina T.Yu.*  
New views upon the treatment of patients with aortic stenosis of high risk factor,  
which is accompanied by decompensation of blood circulation ..... 52
- Lazarev I.A.*  
Modern approaches to the revelation of *Helicobacter pylori*  
in patients with complicated forms of ulcer disease of stomach and duodenum ..... 55

## The clinician's experience

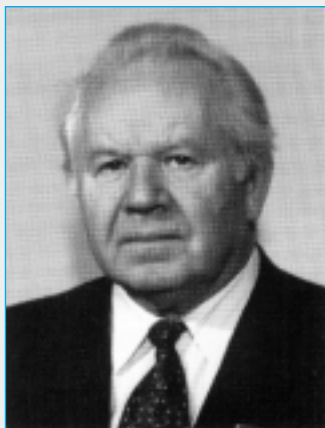
- Shilov A.M., Melnik M.V., Sanodze I.D., Soyatov I.S., Maksimova L.A.*  
The congenital syndrome of interval Q-T prolongation ..... 60
- Pinchuk T.P., Galankina I.E., Abakumov M.M., Volkov S.V.*  
Reflux esophagitis: endoscopic and morphological parallels ..... 64

## In the Prezidium of the RAMS

- Ffrolov N.I., Nesterova L.A.*  
Main results of scientific researches referring complex medical problems carried  
out in Russia in 1999 ..... 67

## Supreme Certifying Committee (VAK) Reports

- Resume of doctor's theses approved ..... 76



УДК 616.94-022:617-089

## Сепсис в хирургии: современное состояние проблемы

*В.С. Савельев, Б.Р. Гельфанд, В.А. Гологорский*

*(Кафедра факультетской хирургии им. С.И. Спасокукоцкого с курсом анестезиологии и реаниматологии и курсом сердечно-сосудистой хирургии и флебологии Российского государственного медицинского университета)*

С докладом на сессии выступил  
**Савельев Виктор Сергеевич.**

**Савельев В.С.** – академик РАН, академик РАМН, профессор, главный хирург Минздрава Российской Федерации, заведующий кафедрой факультетской хирургии лечебного факультета Российского государственного медицинского университета, Герой социалистического труда, лауреат Государственной премии.

**Гельфанд Б.Р.** – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры факультетской хирургии им. С.И. Спасокукоцкого Российского государственного медицинского университета.

**Гологорский В.А.** – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАМН, заведующий лабораторией анестезиологии и реаниматологии Российского государственного медицинского университета.

**Х**ирурги сталкиваются с инфекцией в основном в двух клинических ситуациях. Во-первых, им приходится лечить больных с уже развившимися гнойно-воспалительными заболеваниями, которые включают поражения различных тканей и органов – от перитонита и абсцессов легких до токсического фасциита, целлюлита, рожистого воспаления и т.д. Эти так называемые внегоспитальные инфекционные процессы составляют не менее 35% в структуре заболеваний, служащих поводом для обращений в хирургические учреждения.

Во-вторых, хирурги имеют дело с госпитальными, т.е. нозокомиальными, инфекционными осложнениями, которые могут “свести на нет” результаты трудоемкой и своевременно выполненной операции. Основное место среди этих осложнений занимают нозокомиальная пневмония и ангиогенная инфекция. Изучению проблемы хирургической инфекции посвящены многолетние исследования, проводимые в нашей клинике, касающиеся различных аспектов этиологии, патогенеза, комплексного лечения таких заболеваний и осложнений, как перитонит, деструктивный панкреатит, нозокомиальные ангиогенные инфекции, пневмонии, хирургический сепсис. Большое значение мы придаем оценке клинической эффективности новых средств и направлений антибактериального лечения (см. схему).

В своей работе мы стараемся использовать принципы доказательной

медицины. Это не дань новой концепции, а наше глубокое убеждение в том, что в настоящее время объективная оценка научных фактов и направлений лечения играет все большую роль и должна быть основой охраны здоровья общества.

Сепсис по-прежнему служит одной из главных причин смерти хирургических больных. С далекого прошлого (термин введен Гиппократом) сепсис остается проблемой медицинского, демографического и экономического значения. К сожалению, в нашей стране отсутствуют обобщающие эпидемиологические и статистические данные, поэтому приходится ссылаться на зарубежные статистики. В США ежегодно регистрируют около 500 000 больных с сепсисом. Во Франции частота его развития составляет 6 случаев на 1000 больных в обычных отделениях и 119 – в отделениях интенсивной терапии.

Летальность при сепсисе за последние 50 лет снизилась лишь на 20% и к началу XXI в. составляет около 40%. Это ставит сепсис на 13-е место среди причин смерти населения (рис. 1).

В последнее время благодаря достижениям фундаментальных наук и клинической медицины получены новые данные об этиологии, патогенезе и танатогенезе сепсиса. Установление новых закономерностей взаимосвязи микроб – человек и общебиологических механизмов ответа на повреждение позволило придти к заключению, что в основе развития сепсиса как ге-

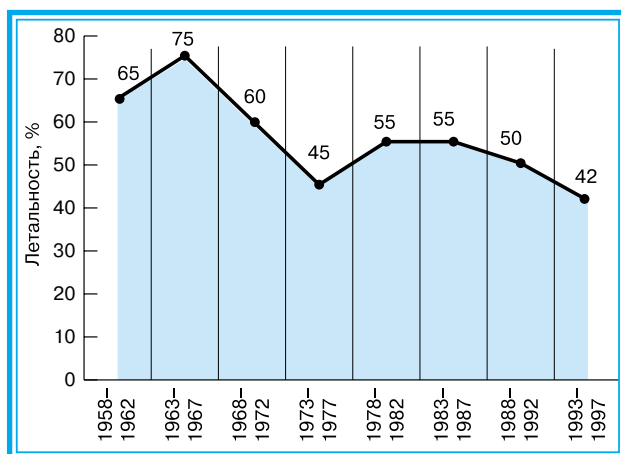
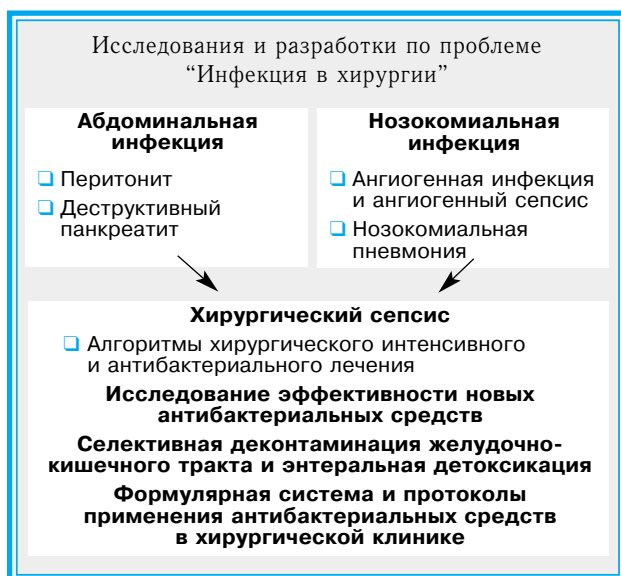


Рис. 1. Летальность при сепсисе.

нерализованного процесса лежит общая, системная реакция макроорганизма, обусловленная выбросом различных медиаторов воспаления под действием микроорганизмов. Иными словами, сепсис – это проявление системной воспалительной реакции в ответ на микробную агрессию. Однако сепсис характеризуется не просто гиперпродукцией про- и противовоспалительных медиаторов и активацией других регуляторных систем – от апоптоза и коагуляции до выброса гормонов. При сепсисе происходит дисрегуляция системной воспалительной реакции, что позволило образно назвать ее "злокачественное внутрисосудистое воспаление" или "медиаторный хаос". Эта реакция может стать автономной, неконтролируемой и независимой от действия инициирующего фактора. Отдадим должное таланту И.В. Давыдовского, который более 40 лет назад, до открытия цитокинов и других составляющих системного воспаления, писал о такой особенности инфекционного процесса.

Интегральное взаимодействие макро- и микроорганизмов имеет динамический характер, и сис-

темная воспалительная реакция, вначале проявляющаяся в виде локального ответа на повреждение или инфекцию, при сепсисе может быстро стать хаотическим нарушением всех механизмов противоинфекционной защиты.

О сепсисе свидетельствуют клинические признаки системной воспалительной реакции при наличии очага инфекции. В основе этих симптомов лежат глубокие "закулисные" процессы: выброс цитокинов, простагландинов, гипердинамические сдвиги кровообращения, нарушение проницаемости капиллярных мембран и функции легких. Диагностическая информативность этих признаков весьма высока, и при наличии очага инфекции их появление должно настораживать, поскольку сепсис – это стадийный процесс, быстро приводящий к развитию полиорганной недостаточности и глубоким нарушениям гемодинамики и транспорта кислорода в виде септического шока. О динамике септического процесса свидетельствуют результаты исследований, проведенных в нашей клинике. У больных с первоначальными проявлениями абдоминального сепсиса в виде трех симптомов системной воспалительной реакции патологический процесс достаточно быстро прогрессирует до четырехсимптомного сепсиса и тяжелого сепсиса с полиорганной недостаточностью, нередко осложняющихся септическим шоком, летальность при котором превышает 60%. Эти наблюдения еще раз подчеркивают отсутствие клинического смысла понятия "септическое состояние". Сепсис – динамический патологический процесс, который от начальных проявлений может быстро перейти в фатальную стадию полиорганной недостаточности и необратимого инфекционно-токсического шока.

В последние годы произошли определенные изменения в микробиологической структуре сепсиса. Если 15–20 лет назад основными возбудителями хирургического сепсиса были грамотрицательные бактерии и золотистый стафилококк, то в настоящее время значительно возросла роль сапрофитных стафилококков, энтерококков и грибов, увеличилась частота выделения микробов, наименования которых ранее были неизвестны клиницистам (рис. 2). Причина этого – селекция микробов, резистентных к антибиотикам, широкое применение инвазивных методов диагностики и лечения, влияние различных факторов, вызывающих иммунодепрессию.

Сепсис – одна из основных причин смерти хирургических больных; он может осложнять течение различных заболеваний и локальных воспалительных процессов. Септическая реакция возникает при перитоните, пневмонии и инфекции мочевыводящих путей, нагноении раны, инфицировании внутрисосудистых устройств и катетеров. Выявление первичного очага важно для успешного лечения сепсиса любого генеза. Особое значение это имеет в хирургической практике, где успешная



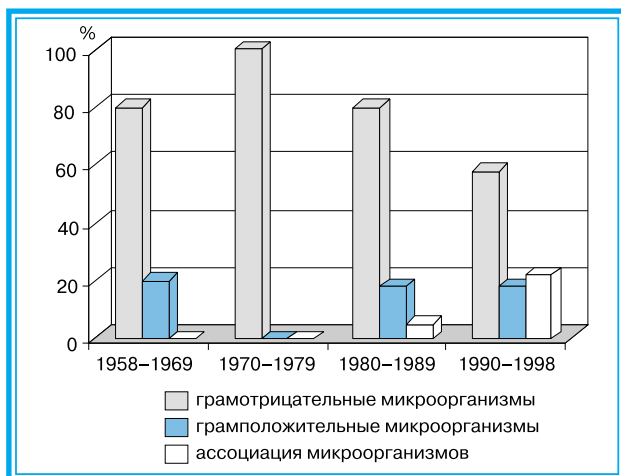


Рис. 2. Микробиологическая структура сепсиса

оперативная санация невозможна без установления топического диагноза.

Абдоминальный сепсис, осложняющий течение различных внутрибрюшных воспалительных и деструктивных процессов, – наиболее сложная проблема как в диагностическом и лечебном плане, так и в экономическом отношении. В нозологической структуре абдоминального сепсиса приоритетное место занимают различные формы перитонита и гнойно-воспалительные осложнения деструктивного панкреатита. Высокая летальность при этих заболеваниях объясняется частым развитием сепсиса. Особенности абдоминального сепсиса, обусловленными сложнейшей анатомией, физиологией и биоэкологией органов брюшной полости, являются: наличие многоочаговых и крупномасштабных очагов инфекции, быстрое включение механизма эндогенного инфицирования, сверхактивация медиаторов и других каскадов системной воспалительной реакции, ускоренное развитие полиорганной недостаточности и септического шока, затруднения при топической и дифференциальной диагностике. Частое возникновение при абдоминальном сепсисе дистантных и метахронных очагов инфекции, в частности нозокомиальной пневмонии и ангиогенного инфицирования, вносит свою лепту в танатогенез больных с этой формой хирургического сепсиса.

Полиорганная недостаточность, патогномичная для сепсиса, особенно абдоминального, характеризуется поражением различных систем и органов, наблюдается практически у 60% больных.

Нарушения кровообращения и транспорта кислорода в начальных стадиях сепсиса имеют гипердинамический характер с последующим возникновением гиподинамии и синдрома малого сердечного выброса со значительным уменьшением доставки и потребления кислорода.

Огромную роль в патогенезе сепсиса играет возникновение кишечной недостаточности. Под влиянием медиаторов воспаления, гиперкатаболизма,

нарушений системного и висцерального кровотока быстро увеличивается степень повреждения энтероцитов, нарушаются практически все функции пищеварительного тракта – барьерная, метаболическая, иммунозащитная, эндокринная. Кишечная недостаточность – важнейший компонент порочного круга при сепсисе, поскольку транслокация бактерий и их токсинов поддерживает воспалительную реакцию, усугубляя нарушения обмена веществ.

Развивающийся метаболический дистресс-синдром проявляется угнетением утилизации энергетических субстратов, аутолизом собственных белков, аминокислотным дисбалансом (что образно называют "аутоканнибализмом"). Возникающие при этом гипергликемия, гиперлипидемия, увеличение синтеза крупномолекулярных белков приводят к дальнейшему нарушению функции клеток, коагуляции и реологических свойств крови, угнетению сократимости миокарда.

Разрыв порочного круга и успешное лечение больных с сепсисом зависят от своевременной и комплексной реализации трех стратегических направлений – устранения очага и предотвращения дальнейшей генерализации инфекции, воздействия на воспалительные каскадные реакции и комплексной интенсивной поддержки функций органов-мишеней.

Первостепенное значение в лечении хирургического сепсиса имеет хирургическая санация инфекционного очага. Для его выявления часто приходится применять различные методы лучевой диагностики, а в ряде случаев даже проводить радиоизотопные исследования. В связи с невозможностью произвести одномоментную санацию очага, особенно при абдоминальном сепсисе, возникает необходимость выполнения нескольких оперативных вмешательств, которые сами по себе могут быть дополнительным фактором, поддерживающим системную воспалительную реакцию.

Важнейшую роль играет своевременное проведение адекватной антимикробной терапии. Выбор антибиотиков зависит не только от их спектра действия и фармакокинетических характеристик, но и от тяжести состояния больного: чем оно тяжелее, тем рациональнее должна быть тактика антибактериальной терапии. Фактор времени решает многое. В случае проведения неадекватной антибактериальной терапии летальность больных с сепсисом значительно повышается (на 15–30% в зависимости от его этиологии).

Рациональное использование антибактериальных препаратов, как показывает собственный опыт, позволяет на 20% уменьшить расходы на лечение.

Основа интенсивной терапии – коррекция тканевой гипоксии, оптимизация доставки кислорода, респираторная поддержка.

Возможности коррекции кишечной недостаточности пока весьма ограничены, но и их необходимо использовать в полной мере.

**Таблица 1**

**Новые направления лечения сепсиса**

Средство		Цель
Антитела к эндотоксину	→	Нейтрализация эндотоксина
Антиоксиданты	→	Нейтрализация повреждения тканей
Бактерицидный протеин, повышающий проницаемость (ВРПР)	→	Киллинг бактерий и нейтрализация эндотоксинов
Антитела к TNF	→	Блокирование действия TNF на тканевом уровне
Растворимые рецепторы TNF	→	Блокирование действия TNF на тканевом уровне
Антагонисты рецепторов IL-1	→	Подавление действия IL-1 на рецепторном уровне
Антитела к IL-1	→	Блокирование взаимодействия IL-1 с рецепторами
Антагонисты рецепторов брадикинина	→	Блокирование вазоактивного эффекта брадикинина
Ингибиторы циклооксигеназы	→	Блокирование пирогенной реакции, продукции тромбоксана и простаглицлина
Антагонисты тромбосана	→	Предотвращение вазоконстрикции и агрегации тромбоцитов
Антагонисты фактора активации тромбоцитов	→	Блокирование активации тромбоцитов и выброса воспалительных субстанций (липидов)
Ингибиторы молекул адгезии лейкоцитов	→	Блокирование взаимодействия эндотелий-лейкоциты
Антагонисты NO	→	Восстановление адекватной вазорегуляции

Важную роль в борьбе за жизнь больного играет метаболическая, нутритивная поддержка с приоритетным использованием энтерального питания.

Что касается новых экспериментальных направлений лечения сепсиса, предусматривающих блокирование действия и связывание токсинов бактерий, цитокинов и других медиаторов воспаления, то убедительных данных об их позитивном влиянии на летальность при сепсисе пока не получено (табл. 1). Дело, по-видимому, не только в том, что гуморальная воспалительная реакция вследствие ее многокомпонентности, разнонаправленности и лабильности похожа на китайскую головоломку. Определение активности циркулирующих в крови медиаторов – лишь верхушка айсберга, под водой скрыто много неизвестного. Генетический полиморфизм цитокиногенеза и его зависимость от вида возбудителя пока не позволяют установить четкий и клинически значимый маркер для целенаправленного лечебного воздействия на медиаторном уровне. Сепсис – намного более сложный па-

тологический процесс, чем известная в настоящее время сумма его составляющих. Клинических и лабораторных критериев сепсиса достаточно, чтобы своевременно заподозрить его и сформулировать диагноз, но их мало для эффективного и своевременного вмешательства в каскады "медиаторной бури". На сегодняшний день доказана эффективность препаратов иммуноглобулинов в плане снижения летальности больных.

**О нозокомиальных инфекциях в хирургической клинике.** Особые проблемы связаны с ангиогенным инфицированием, ангиогенным сепсисом. Основная причина этих осложнений – широкое использование длительной катетеризации сосудов с целью лечения и мониторингового контроля. О масштабах этой проблемы свидетельствуют эпидемиологические данные.

**АНГИОГЕННАЯ ИНФЕКЦИЯ (BLOOD STREAM INFECTION)**

- Основная причина – катетеризация сосудов.
- В США ежегодно выполняют 5 млн катетеризаций.
- В США ежегодно диагностируют 2 000 000 случаев "катетерной инфекции".
- Нозокомиальная ангиогенная инфекция приводит к увеличению длительности стационарного лечения на 3,5 млн дней в год (США, 1998)
- Летальность при ангиогенной инфекции составляет 25–60%.

Благодаря наблюдениям, проведенным в нашей клинике, расширен спектр ангиогенных инфекционных осложнений. Установлено, что они могут возникнуть при имплантации в сердечно-сосудистую систему по жизненным показаниям любого устройства – от клапанов сердца до каво-фильтров, предназначенных для профилактики тромбоэмболии легочных артерий.

**АНГИОГЕННАЯ ИНФЕКЦИЯ (BLOOD STREAM INFECTION) У ХИРУРГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ**

- Инфекционные осложнения, обусловленные длительной катетеризацией сосудов и инфузионной терапией (катетеризация центральных вен, легочной артерии, периферических артерий).
- Инфекционные осложнения, вызванные имплантацией инородного тела в сердечно-сосудистую систему (трансплантация клапанов сердца и сосудов, имплантация каво-фильтров, боталлокклюдеров, кардиостимуляторов), – "синдром инфекции инородного тела".

Следует подчеркнуть, что диагностика и лечение ангиогенной инфекции и сепсиса – крайне сложная проблема.

Таблица 2

**Частота раневой хирургической инфекции в 1964 г. (до внедрения метода профилактики антибиотиками) и в настоящее время (90-е годы)**

Вид оперативных вмешательств	Частота инфекционных осложнений, %	
	1964 г.	90-е годы
Чистые	3,3	2,1
Условно чистые	10,8	3,3
“Загрязненные”	16,3	6,4
“Грязные”	28,6	7,1

Значительные трудности возникают также при диагностике и лечении нозокомиальной пневмонии у хирургических больных. Особенно высока частота возникновения данной патологии при проведении искусственной вентиляции легких. В связи с участием в развитии нозокомиальной пневмонии “проблемных” микроорганизмов арсенал эффективных антибактериальных препаратов ограничен, и это осложнение вносит свой весомый вклад в танатогенез хирургических больных. Следует отметить, что целенаправленная антимикробная терапия позволила нам значительно – почти на 20% – снизить частоту летальных исходов нозокомиальной пневмонии.

В борьбе с госпитальной хирургической инфекцией есть и существенные достижения. В частности, совершенствование хирургической техники прежде всего и проведение так называемой интраоперационной профилактики антибиотиками привели к значительному снижению частоты возникновения раневых инфекционных осложнений после операций различных категорий – как чистых, так и “грязных” (табл. 2), и к концу XX в. проблема послеоперационной раневой инфекции стала в определенной степени контролируемой.

В заключение подведем итоги. Основные клинические достижения хирургической инфектологии касаются многих аспектов диагностики и лечения, оценки прогноза, внедрения новых антибиотиков и иммунокорректирующих средств, новых фундамен-

тальных представлений о патогенезе, взаимоотношений микроорганизма с организмом человека.

Не менее значительны нерешенные проблемы. Особо отметим резистентность бактерий ко многим антибиотикам, увеличение роли грибковой инфекции, сохранение высокой летальности при сепсисе, несостоятельность лечебных воздействий на уровне септического медиаторного каскада.

По мнению клинициста, помимо изучения собственно хирургических аспектов, перспективным является решение ряда научных и организационно-методических задач. Необходимо продолжить разработку современной концепции сепсиса и расширить наши представления о взаимоотношениях микро- и макроорганизмов. Важна стандартизация диагностики и лечения хирургических инфекций на основе результатов доказательных микробиологических, фармакологических и клинических исследований. Решение этих задач невозможно без тесного сотрудничества представителей фундаментальных, прикладных и клинических наук.

## ПРОБЛЕМА ИНФЕКЦИИ В ХИРУРГИИ

### Перспективы и организационно-методические задачи

1. Поиск реальных диагностических маркеров септического процесса.
2. Разработка протоколов и практических руководств по диагностике и лечению на основе принципов доказательной медицины.
3. Широкое внедрение формулярной системы использования лекарственных средств с учетом региональных и локальных условий.
4. Организация центров лечения сепсиса.
5. Более тесная кооперация специалистов разного профиля.
6. Оптимизация микробиологического обеспечения лечебных учреждений.
7. Мониторинг резистентности микроорганизмов на локальном уровне.
8. Отказ от применения методов диагностики и лечения, эффективность которых не доказана (устранение неоправданного “фаворитизма”).

# # #



УДК 616.98-022.369-036.2

## Внутрибольничные инфекции

Н.А. Семина, Е.П. Ковалева, Л.А. Генчиков, И.Л. Шаханина

(Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии МЗ РФ,  
Институт эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи РАМН, Москва)

Согласно современным данным, более 10 тыс. микроорганизмов являются возбудителями инфекционных заболеваний человека, а удельный вес последних в общей патологии составляет не менее 70%.

В антагонистическом взаимодействии микро- и макроорганизмов отчетливо определяются две тенденции: с одной стороны, тенденция к снижению патогенности ряда возбудителей классических инфекций, с другой - увеличение роли условно-патогенных микроорганизмов на фоне снижения неспецифических защитных сил организма человека.

В настоящее время во всех странах мира актуальной стала проблема внутрибольничных инфекций (ВБИ), вызываемых в основном условно-патогенными микроорганизмами. Именно в условиях стационара проявляется действие многих факторов, приводящих к повышению заболеваемости внутрибольничными инфекциями. Отметим некоторые из них:

- создание крупных больничных комплексов, где концентрируется большое число ослабленных лиц;
- увеличение количества инвазивных диагностических и лечебных процедур;
- использование сложного медицинского оборудования, стерилизация которого сопряжена с большими трудностями;
- формирование госпитальных штаммов микроорганизмов, обладающих устойчивостью к лекарственным препаратам и дезинфектантам;
- увеличение в популяции численности групп повышенного риска: недоношенных детей, больных хроническими заболеваниями;
- демографические сдвиги в обществе (увеличение удельного веса лиц старших возрастных групп);
- ослабление неспецифических за-

щитных функций организма в связи с неблагоприятными экологическими условиями.

В России имеет значение также ухудшение социально-экономических показателей жизни населения.

Действие основных факторов, вызвавших рост заболеваемости внутрибольничными инфекциями, продолжается.

**Распространение ВБИ.** Согласно материалам выборочных исследований, проведенных по единой методике под эгидой ВОЗ в 14 странах, ВБИ заболевают 8% пациентов, госпитализированных в стационары. В Европейском регионе частота развития ВБИ составляет более 7%, в США - около 5%.

В России, по расчетным данным, ВБИ заболевают около 7% пациентов, т.е. более 2 млн человек в год. Частота развития ВБИ у новорожденных составляет 5-10%. На этапе выхаживания новорожденных значительный процент детей с внутрибольничными инфекциями. Исследования, проведенные в хирургических отделениях стационаров Москвы, показали, что ВБИ развиваются в среднем у 16% пациентов.

Приведенные цифры существенно отличаются от данных официальной статистики. В 90-х годах в Российской Федерации ежегодно регистрировали от 40 тыс. до 60 тыс. случаев развития ВБИ.

При сравнительном анализе заболеваемости ВБИ в зависимости от локализации патологического процесса в Российской Федерации и других странах установлены существенные различия. В нашей стране ВБИ мочевыводящих путей составляют лишь сотые доли процента от всей заболеваемости ВБИ, тогда как в странах Европы и Северной Америки - 35-40%. Пневмонии как ВБИ в нашей стране вообще



С докладом на сессии выступила  
**Семина Нина Алексеевна.**

**Семина Н.А.** - доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАМН, заместитель директора по научной работе Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии Минздрава Российской Федерации.

**Ковалева Е.П.** - доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии Минздрава Российской Федерации.

**Генчиков Л.А.** - доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией Научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф.Гамалеи РАМН.

**Шаханина И.Л.** - доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии Минздрава Российской Федерации.

не регистрируют, в то время как в зарубежных странах они составляют около 20%, а среди пациентов, находившихся в реанимационных отделениях, – 20–45%.

Следует также отметить, что в нашей стране среди ВБИ отмечаются постинъекционные осложнения. В 1999 г. только официально было зарегистрировано свыше 5300 случаев развития постинъекционных нагноений. В странах Европы они не наблюдаются.

Таким образом, перед нами стоит задача – обеспечить полную и своевременную регистрацию ВБИ, особенно таких, как пневмонии, инфекции мочевыводящих путей, и сделать все для того, чтобы уменьшить частоту возникновения постинъекционных осложнений.

Важно подчеркнуть, что среди инфекционных болезней ВБИ занимают особое место по величине экономического ущерба. Так, согласно данным Центра контроля за заболеваемостью (США), представленным на конференции, проведенной в Атланте в марте этого года, в США ущерб от ВБИ за прошедший год составил 4,6 млрд долл., а из 2 млн больных с ВБИ умерли 88 тыс.

В Великобритании, по данным Департамента здравоохранения, опубликованным в 2000 г., экономический ущерб от ВБИ составляет около 1 млрд фунтов стерлингов в год, в случае присоединения ВБИ продолжительность стационарного лечения больных увеличивается на 3,6 млн дней.

В Российской Федерации, по нашим расчетам, при присоединении ВБИ длительность пребывания в стационаре одного больного увеличивается в среднем на 6–7 дней. Поскольку за год, по расчетным данным, ВБИ заболевают более 2 млн пациентов, то общая длительность стационарного лечения этих больных увеличивается, как минимум, на 14 млн дней. Из этого следует, что дополнительные затраты только на стационарное лечение больных ВБИ составляют 5,6 млрд руб.

Следует отметить, что, согласно определению ВОЗ, в понятие “внутрибольничная инфекция” входит и заболеваемость медицинского персонала, связанная с профессиональной деятельностью. Изучение этого “пласта” ВБИ только начинается. Заболеваемость медицинского персонала ВБИ превышает заболеваемость во многих ведущих отраслях промышленности. Велик риск заражения через кровь: известно, что при контакте с кровью может быть передано более 30 возбудителей инфекций.

Наиболее часто возникающие у медицинского персонала профессиональные заболевания – гепатиты В и С. В связи со склонностью к хронизации они могут приводить к развитию цирроза печени и первичной гепатоцеллюлярной карциномы. Согласно данным ВОЗ, в мире от гепатита В каждый день умирает один медицинский работник.

Особенно высоки показатели заболеваемости вирусным гепатитом В в профессиональных груп-

пах, имеющих дело с кровью больных. Так, среди хирургов заболеваемость гепатитом В в 13 раз, а среди персонала реанимационных отделений в 6 раз выше, чем среди населения.

Гепатитом С медицинский персонал заражается несколько реже, но в связи с его более выраженной склонностью к хронизации эпидемиологическая опасность увеличивается.

Появляются данные об инфицированности медицинских работников гепатитом G.

Что касается ВИЧ-инфекции, то в мире известно свыше 100 случаев заражения медицинского персонала в процессе профессиональной деятельности. В нашей стране такие случаи не наблюдались.

В последние годы в Российской Федерации при драматическом для мирного времени распространении туберкулеза среди населения существует значительная опасность заражения медицинского персонала, прежде всего в туберкулезных диспансах. Заболеваемость персонала в них в 8–10 раз выше, чем в других группах населения.

В отделениях гнойной хирургии более 50% медицинского персонала в течение года заболевают различными гнойно-воспалительными инфекциями, у 30% из них эти заболевания развиваются многократно.

Риску профессионального заражения подвергаются медицинские работники, проводящие эндоскопические исследования. Не случайно у гастроэнтерологов отмечается повышенный уровень специфических сывороточных IgG-антител к *Helicobacter pylori* – возбудителю язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют, что необходимо уделять больше внимания профилактике заражения медицинского персонала.

Учитывая актуальность проблемы ВБИ, при РАМН и МЗ РФ был создан Межведомственный научный совет по ВБИ, что позволило объединить усилия научных коллективов ведущих институтов страны для разработки различных аспектов данной проблемы.

Важным достижением последних лет явилось создание системы эпидемиологического надзора за ВБИ, что позволило определить особенности этиологии и эпидемиологии ВБИ в стационарах разных типов. Установлено, что спектр возбудителей ВБИ включает микроорганизмы, относящиеся к различным таксономическим группам бактерий (аэробам и анаэробам), микоплазмам, вирусам, грибам, простейшим. В последние годы отмечено увеличение долевого участия грибов кандиды и аспергилл, особенно в гематологических отделениях.

Спектр возбудителей ВБИ зависит от профиля стационара, тактики применения антибиотиков, оказываемой лечебной помощи. Результаты исследований этиологической структуры ВБИ, вызванных грамотрицательными микроорганизмами, в отделениях реанимации и интенсивной терапии ста-

ционаров в различных регионах страны показали, что основными этиологическими агентами были синегнойная палочка, эшерихии и клебсиеллы. В разных регионах отмечены особенности этиологической структуры ВБИ.

В современных условиях проблема лекарственной устойчивости микроорганизмов приобрела глобальный характер. Нерациональная антибиотикотерапия приводит к увеличению продолжительности пребывания больных в стационарах, тяжелым осложнениям и иногда летальным исходам. В связи с этим особое внимание в эпидемиологическом надзоре за ВБИ уделяют мониторингу резистентности госпитальных штаммов к антибиотикам. Установлен высокий процент штаммов грамотрицательных микроорганизмов с множественной лекарственной устойчивостью, выделенных от больных: от 40% у кишечной палочки до 80–90% у энтеробактеров и ацинетобактеров. Вызывает опасение рост во всем мире численности метициллинорезистентных штаммов стафилококков, вызывающих вспышки внутрибольничных инфекций, а также появление ванкомицинорезистентных штаммов энтерококков.

Из эпидемиологических особенностей ВБИ за последние годы отмечены:

1) множественность источников инфекции, основная роль больных как источников инфекции в отделениях гнойной хирургии, ожоговых, урологических, туберкулезных стационарах и вместе с тем важная роль носителей возбудителей острых кишечных инфекций среди медицинского персонала стационаров разных типов и инфекций верхних дыхательных путей и пневмоцистоза в детских отделениях;

2) преобладание экзогенных заражений в большинстве лечебно-профилактических учреждений при важной роли эндогенного возникновения инфекции в онкологических стационарах, отделениях для ВИЧ-инфицированных и стационарах некоторых других типов;

3) действие в лечебно-профилактических учреждениях не только естественных механизмов передачи инфекции, но и мощного искусственного механизма, связанного в основном с инвазивными диагностическими и лечебными процедурами;

4) наличие контингентов больных и факторов риска, характерных для стационаров разных типов. Так, в частности, особую группу риска развития ВБИ среди новорожденных составляют недоношенные дети. На фоне роста общей заболеваемости новорожденных в акушерских стационарах Москвы отмечено почти трехкратное увеличение инфекционной заболеваемости в раннем неонатальном периоде – с 15 до 43%, в том числе среди недоношенных – с 78 до 236%. Показатели инфекционной заболеваемости недоношенных примерно в 8 раз выше показателей заболеваемости доношенных детей.

В настоящее время для повышения эффективности анализа эпидемиологических особенностей ВБИ и оценки состояния лекарственной устойчивости микроорганизмов используют компьютерные технологии. Существенно рационализирована система проведения профилактических и противоэпидемических мероприятий. В родовспомогательных учреждениях внедрены прогрессивные формы и методы работы: новая семейно-ориентированная технология родовспоможения – организация родильных домов преимущественно по принципу "мать и дитя", ранняя выписка, патронаж родильниц и новорожденных на дому и др. Разработанные рекомендации нашли отражение в соответствующем приказе МЗ РФ.

Проведена большая работа по изменению соотношения добольничной и стационарной помощи, уменьшению масштабов госпитализации и продолжительности пребывания больных в стационаре.

С целью предотвращения искусственной передачи ВБИ следует в разумных пределах ограничить число инвазивных диагностических и лечебных процедур. Согласно данным ВОЗ и результатам наших наблюдений, в 30% случаев проведения инвазивных процедур не обосновано. Важную роль в снижении заболеваемости ВБИ играют санитарно-гигиенические мероприятия, использование новых эффективных средств дезинфекции и стерилизации.

Поскольку возбудителями большинства ВБИ являются условно-патогенные микроорганизмы, в группах риска следует расширять применение иммуномодуляторов, стимулирующих действие широкого круга факторов неспецифической защиты организма.

Нельзя не отметить разработку системы мер борьбы с ВБИ и профилактики заражения ими медицинского персонала, в которой важная роль отводится вакцинации как стратегическому направлению в борьбе с гепатитом В, дифтерией и столбняком. Делая прививки против ГВ, мы одновременно обеспечиваем защиту от гепатита D и первичной гепатоцеллюлярной карциномы. Одним из наиболее важных направлений профилактики ВБИ у медицинского персонала является предупреждение искусственных заражений. Среди таких мер необходимо выделить неукоснительное соблюдение правил индивидуальной защиты. В аварийных ситуациях, когда существует реальная опасность заражения больных и медицинского персонала стационаров, показано проведение экстренных профилактических мероприятий. Необходимо поднять на должный уровень диспансерное обследование персонала и создать базу данных о заболеваемости и проведенных лечебных мероприятиях.

Таким образом, в борьбе с ВБИ достигнуты определенные успехи. В то же время нельзя не обратить внимания на ряд "болевых точек". Несмотря на введение регистрации ВБИ еще в 1990 г., до настоящего времени система учета ВБИ несовершен-

на. Внушает тревогу состояние микробиологической службы. В большинстве лечебно-профилактических учреждений ее материально-техническое оснащение и уровень профессиональной подготовки клинических микробиологов не соответствуют современным требованиям. Необходимо разработать политику рационального применения антибиотиков для профилактики и лечения ВБИ. Важно создать методы оценки экономической эффективности мероприятий по профилактике ВБИ. В настоящее время в условиях реформирования здравоохранения и дефицита материальных ресурсов экономический анализ приобретает особое значение.

Поскольку эффективность мероприятий по профилактике ВБИ в значительной мере зависит от подготовленности медицинского персонала, следует больше внимания уделять обучению специали-

тов разного профиля вопросам профилактики ВБИ в высших и средних учебных заведениях и при последипломной подготовке.

В настоящее время назрела необходимость в создании Государственной программы профилактики ВБИ. Важным шагом на пути решения этой задачи явилась разработка под эгидой президента РАМН концепции профилактики ВБИ, рассчитанной до 2004 г. Концепция предусматривает разработку приоритетных направлений борьбы с ВБИ, особое внимание уделено созданию комплекса эффективных лечебных, профилактических и противоэпидемических мероприятий. Поскольку, по самым минимальным подсчетам, ущерб, наносимый ВБИ, ежегодно составляет более 5 млрд руб., снижение заболеваемости даже на 15–20% внесет существенный вклад в сохранение здоровья населения и экономику страны.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Fourth Decennial International Conference on Nosocomial and Healthcare // Ass. Infect. MMWR.* – 2000. – Vol. 10, № 7. – P. 138.
2. *The socioeconomic burden of hospital acquired infections // C.D.R. weekly.* – 2000. – Vol. 10, № 5. – P. 44.

# # #

УДК 616.98-02

## Инфекционные болезни и цивилизация

*В.П. Сергиев, Н.А. Малышев, И.Д. Дрынов*

*(Институт медицинской паразитологии и тропической медицины им. Е.И. Марциновского ММА им. И.М. Сеченова Минздрава РФ; Клиническая инфекционная больница № 1 г. Москвы; Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи РАМН)*

Во все времена в период военных кампаний число заболевших и умерших многократно превосходило число раненых и убитых. Это соотношение остается неизменным в конце XX века. В открытой литературе нам не удалось найти данных об убитых и умерших от болезней военнослужащих во время военных действий в Афганистане. Соотношение же заболевших и раненых российских солдат в этой войне 1:7,5. Еще больше впечатляет это соотношение при рассмотрении его в глобальном масштабе: за период с 1945 по 1993 г. в мире 23 млн военнослужащих и гражданских лиц погибли в различных военных конфликтах и 150 млн человек умерли от трех наиболее значимых инфекций: малярии, туберкулеза и СПИДа.

Воздействие микроорганизмов-паразитов на организм человека проявлялось не только и не столько во время войн. Эпидемии не только выигрывали сражения. Инфекционные болезни неоднократно решали судьбы народов и государств, "эффективно регулировали" численность населения и "охраняли" огромные территории от заселения их людьми. Е.Н. Павловский писал: "Болезни возникали вследствие воздействия на организм животного чуждых ему микробов... Естественно, что и человек в процессе своего развития подвергался всевозможным заболеваниям, вызываемым теми же причинами, что и болезни животных".

Наиболее видимым результатом взаимодействия популяций паразита и хозяина является отбор в результате массовой гибели хозяев, зараженных паразитами. Хорошо известны примеры опустошительных эпидемий, в прошлом приводивших не только к драма-

тическому уменьшению численности населения, но даже к временной депопуляции значительных территорий. Даже в наши дни более половины плодородных земель в Африке, по площади равных США, исключена из сельскохозяйственного производства из-за широкого распространения паразитарных болезней: малярии, шистосомозов, онхоцеркоза и трипаносомоза.

Инфекции и паразитарные болезни не только остаются основными причинами развития болезней и смерти людей, но и оказали одно из решающих воздействий на эволюцию человека в качестве основного селективного прессы, приведшего к созданию самого человека как "венца природы". Это подтверждается открытиями в молекулярной биологии, показавшими, что наибольшее разнообразие обнаруживается в генах, ответственных за обеспечение биологической защиты, т. е. иммунитета.

Считается, что основным фактором генетического отбора у "европеоидов" являлся туберкулез. У "негроидов" таким фактором послужила малярия, и известно много генов, наличие которых в организме обеспечивало преимущество в выживании в высокоэндемичных районах тропической Африки, где риск заражения малярией равен 100%.

Талассемия, дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФД), гемоглобин S и "меланезийский овалоцит" – гемопоэтические модификации, которые, обеспечивая защиту организма от возбудителя малярии, в гомозиготном состоянии сами вызывают патологию. В этом отношении наиболее изучен ген гемоглобина S. Вероятно, в настоящее время гемоглобиноз S – это наиболее изученная молекулярная бо-

С докладом на сессии выступил **Сергиев Владимир Петрович**.

**Сергиев В.П.** – академик РАМН, профессор, директор Института медицинской паразитологии и тропической медицины им. Е.И. Марциновского ММА им. И.М. Сеченова Минздрава Российской Федерации.

**Малышев Н.А.** – доктор медицинских наук, профессор, главный врач Клинической инфекционной больницы № 1 г. Москвы.

**Дрынов И.Д.** – доктор биологических наук, профессор, руководитель отдела Научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи РАМН.



лезнь. Все люди – гомозиготы по этому гемоглобину (SS) умирают в детстве, так как данная мутация не совместима с жизнью. В то же время расчеты показывают, что в тропической Африке 25% людей – гомозигот по нормальному гемоглобину А (AA) умирают еще в детстве при первой же встрече с возбудителем тропической малярии – *Plasmodium falciparum*. Гетерозиготы же, в крови которых имеются оба гена (SA), наоборот, часто выживают при заражении малярией. Аналогична ситуация со специфической мутацией эритроцитов – "меланезийским овалоцитом": все гомозиготы по этой мутации погибают еще на стадии внутриутробного развития. Такова плата за то, что этот дефектный ген в гетерозиготном состоянии обеспечивает преимущественное выживание детей в условиях чрезвычайно интенсивного отбора, осуществляемого малярией.

И.В. Давыдовский рассматривал инфекционную болезнь как своеобразный процесс адаптации. Это совершенно справедливо, так как мы наблюдаем не только разные формы воздействия паразитов на человека, но и интенсивный процесс селекции возбудителей собственных болезней человеком. Наиболее ярко это проявляется в антропогенно индуцированной ускоренной эволюции большинства патогенных микроорганизмов под воздействием селективного пресса антибиотиков.

Развитие лекарственной устойчивости – это результат направленной селекции микроорганизмов лекарственными препаратами. Основным механизмом, приводящим к появлению лекарственно-устойчивых возбудителей инфекционных болезней, является неправильное применение химиопрепаратов, в первую очередь антибиотиков.

Ответом на массовое и часто неразумное использование химиопрепаратов становится приобретение возбудителями новых свойств, в результате чего повышаются их патогенность и вирулентность. Классические примеры этого – пенициллиноустойчивые пневмококки и гонококки, полирезистентные штаммы возбудителей тропической малярии и туберкулеза, токсигенные стрептококки группы А, вызывающие синдром токсического шока, и многие другие.

Инфекционные болезни – это не только одна из

великих трагедий жизни, это борьба за выживание между разными формами жизни. Однако, понимая это, мы не должны уповать только на последовательную адаптацию человека как биологического вида в соответствии с теорией Дарвина. Лауреат Нобелевской премии Джошуа Ледерберг сказал: "В гонке за выживание с микробными генами нашим оружием должен стать человеческий разум, а не естественный отбор наших генов".

Какова же реальная ситуация с инфекционными и паразитарными болезнями человека в настоящее время? Эти болезни остаются основной причиной смерти людей на земном шаре. Среди 51 млн человек, ежегодно умирающих в мире, 16,4 млн, или каждый третий, умирают от инфекций и паразитарных болезней, в то время как от сердечно-сосудистых болезней – 9,7 млн.

Из всех болезней и травм наибольший ущерб здоровью человека также наносят инфекционные и паразитарные болезни. По оценке Всемирного банка, из четырех основных причин ущерба три – это конкретные инфекционные и паразитарные болезни (табл. 1). Большинство случаев развития диарей приходится на детей в возрасте до 5 лет. Кишечные гельминтозы чаще возникают у детей 5–14 лет. Туберкулез развивается в основном в наиболее продуктивной возрастной группе населения – 15–44 года, в то время как  $\frac{2}{3}$  больных ишемической болезнью сердца составляют лица старше 60 лет, участие которых в производстве национального продукта минимально.

На земном шаре чрезвычайно широко распространены паразитарные болезни. Высока пораженность этой патологией детей в современной России, где ежегодно паразитами заболевают 20 млн человек. Эти болезни протекают хронически, вызывают вторичный иммунодефицит, задержку физического и психического развития детей и снижение трудоспособности взрослых. Врачи мало знают об этой патологии. Паразитарные болезни часто не диагностируют, вследствие чего не удается предотвратить их патологическое воздействие на организм детей. Между тем все необходимые средства лечения массовых паразитарных заболеваний созданы в Институте медицинской паразитологии и тропической медицины им. Е.И. Марциновского.

Таблица 1

**Повозрастная структура бремени четырех основных причин ущерба здоровью (в млн ДАЛИ<sup>1</sup>)**

Нозологические формы	Возраст, годы					Всего
	0–4	5–14	15–44	45–59	60 и более	
Диареи	82,8	9,4	5,6	0,8	0,5	99,1
Кишечные гельминтозы	0,3	19,8	2,5	1,0	0,2	24,0
Туберкулез	2,5	6,9	24,3	9,0	3,8	46,5
Ишемическая болезнь сердца	0,1	0,1	4,8	11,3	26,1	42,5

<sup>1</sup> ДАЛИ – год жизни с поправкой на нетрудоспособность.

Таблица 2

**Доля инфекционной и паразитарной патологии в структуре общей заболеваемости жителей мегаполиса Москвы**

Группа больных	1926 г.	1937 г.	1947 г.	1958 г.	1970 г.	1989 г.	1997 г.
Больные, учтенные по разделу "Инфекционные и паразитарные болезни", %	15,2	21,8	19,7	20,0	4,4	3,4	4,2
Больные, учтенные по всем разделам классификации, %	36,1	42,0	39,4	49,7	42,1	36,1	41,7

В Российской Федерации налажен промышленный выпуск "Медамина", "Фенасала", "Азинокса", "Албендазола", и благодаря этому наша страна стала независимой от импорта противопаразитарных препаратов.

В том, что в настоящее время недооценивается значение инфекционных и паразитарных болезней, в большой степени повинна Международная классификация болезней и травм, в которой только в первом разделе – "Инфекционные и паразитарные болезни" и последнем – "Травмы" нозологические формы сгруппированы по этиологическому признаку, в остальных – по синдромальному принципу или в зависимости от локализации патологического процесса. При этом в первый раздел по непонятной причине включена только часть болезней, вызываемых живыми организмами.

Наглядно парадоксальность сложившейся ситуации видна из того факта, что, согласно существующей классификации, только у 50% больных, госпитализированных в Клиническую инфекционную больницу № 1 Москвы, выявленное заболевание можно было отнести к разделу "Инфекционные и паразитарные болезни", хотя у всех этих больных, безусловно, были инфекционные заболевания. В других странах также доля инфекций, учтенных не по разделу "Инфекционные и паразитарные болезни", значительно превосходит число заболеваний, отнесенных статистикой к инфекциям. Так, доля инфекций, в соответствии с принципами Международной классификации болезней и травм регистрируемых как инфекционные болезни, составляет в Норвегии  $\frac{1}{3}$ , а в Англии только  $\frac{1}{25}$ .

С целью определения фактической доли инфекционной и паразитарной патологии в структуре общей заболеваемости москвичей нами были проанализированы статистические материалы за период с 1926 по 1997 г. Как показал анализ, доля заболеваний, учитываемых по разделу "Инфекционные и паразитарные болезни", в структуре заболеваемости населения мегаполиса Москвы прогрессивно уменьшалась. Однако когда мы учли всех больных инфекционными и паразитарными болезнями независимо от раздела классификации, к которому были отнесены конкретные нозологические формы, то реальная доля учтенных больных инфекционными и паразитарными болезнями в мегаполисе Москвы, как это ни парадоксально, и в далеком 1926 г., до

наступления эры антибиотиков и массовой вакцинопрофилактики, и в 1989 г. была одинаковой – 36,1% (табл. 2).

Из приведенных данных видно, что проблемы классификации болезней человека не являются абстрактными и схоластическими понятиями. Указанные искусственные препятствия затрудняют реальную оценку роли инфекционных и паразитарных болезней в современном мире. Модификация классификации инфекционных и паразитарных болезней – это острейшая и важнейшая задача современной медицинской науки.

Многие в прошлом массовые инфекционные болезни побеждены, но при ослаблении мер государственной профилактики наблюдается их быстрый возврат. Примерами могут служить недавняя эпидемия дифтерии и регистрирующиеся локальные вспышки малярии в России.

За счет открытия новых инфекций в будущем, безусловно, будет происходить дальнейшее увеличение значимости инфекционного фактора в общей патологии человека. В последние годы широкое распространение получил термин "новые инфекции". Существуют три вероятных пути осознания возбудителя "как нового".

Первый – выделение нового или варианта известного возбудителя, что позволяет выделить "новую" болезнь из группы клинически сходных заболеваний инфекционной природы, которые ранее рассматривали как одну нозологическую форму (гепатиты А, В, С, дельта, Е, многие поверхностные и глубокие микозы, диарейные болезни и т. д.).

Второй – описание новой, ранее неизвестной болезни, появившейся в результате контакта человека с природным очагом или больными сельскохозяйственными и домашними животными, приведшего к переходу возбудителя от энзоотической циркуляции к паразитированию в человеке (лихорадка Q, геморрагические лихорадки Ласса, Марбург, Эбола, группа болезней, вызываемых хантавирусами, криптоспоридиоз и т.д.). В эту группу также входят вирусы иммунодефицита человека (ВИЧ-1 и ВИЧ-2), происхождение которых пока неизвестно. Можно предположить, что они циркулировали в какой-то достаточно изолированной популяции людей и только с увеличением миграции населения приобрели пандемическое распространение.

**Таблица 3**

**Доля инфекционных и паразитарных агентов в возникновении рака**

Локализация рака	Число новых случаев в год, тыс.	Процент опухолей инфекционной или паразитарной природы
Все локализации	10 053	15
Желудок	996	55
Шейка матки	529	83
Наружные женские половые органы	39	80
Печень	527	82
Лимфомы	303	16
В том числе лимфома Беркитта	10	84
Лейкемия	275	1

Третий – обнаружение возбудителей болезней, ранее считавшихся неинфекционными. Эти болезни составляют наибольшую группу новых инфекций – 40%. В эту группу наряду с многими другими нозологическими формами входят:

- *Первичная карцинома печени* – вирус гепатита В.
- *Язва двенадцатиперстной кишки* – *Helicobacter pylori*.
- *Цирроз печени* – вирус гепатита С.
- *Рак шейки матки* – папилломавирус.
- *Некоторые миокардиопатии* – трематоды *Heterophyidae*.
- *Вариант болезни Крейтцфельда-Якобса* – прион BSE pr<sup>C</sup>JD.
- *Саркома Капоши* – вирус герпеса HHV-8.
- *T-клеточная лимфома и лейкемия* – ретровирусы HTLV-I и II.
- *Холангиокарцинома* – возбудитель описторхоза.
- *Некоторые виды артритов* – боррелии, иерсени.
- *Некоторые психозы* – вирусы Борна.
- *Лимфома Беркитта* – вирус Эпштейна-Барр + P. falciparum.

По материалам, опубликованным ВОЗ, до 84% некоторых форм рака этиологически (!) связаны с живыми возбудителями: вирусами, паразитами или бактериями (табл. 3). Согласно оценке ВОЗ, 1,5 млн (15%) новых случаев рака ежегодно можно предотвратить путем профилактики инфекционных и паразитарных болезней, которые провоцируют развитие опухолей.

Отечественные паразитологи и эпидемиологи установили зависимость распространенности холангиокарциномы человека от пораженно-

сти населения описторхозом. Однако возбудитель описторхоза – *Opisthorchis felinus* не включен в список канцерогенов человека из-за отсутствия экспериментальных данных об его онкогенности. В то же время аналогичный паразит, обитающий в Таиланде, включен в первую группу канцерогенов человека, так как ученые этой страны в дополнение к эпидемиологическим материалам смогли представить экспериментальные данные.

Особое место среди так называемых новых инфекций занимают сочетанные инфекции, при которых в результате одновременного или последовательного заражения разными возбудителями клинические про-

явления болезни претерпевают значительные изменения. Очень показательна картина изменений клинических и эпидемиологических проявлений висцерального лейшманиоза (ВЛ) в связи с распространением ВИЧ-инфекции в странах Средиземноморья: произошло изменение не только клиники, но также возрастного и полового распределения заболевших (табл. 4).

Отмеченные изменения клинического течения способствовали изменению эпидемиологии ВЛ. В иммуносупрессированном ВИЧ-инфекцией организме больных значительно увеличивалась концентрация лейшманий в крови и коже. Концентрация возбудителя ВЛ достигала такого уровня, что эти больные начинали играть роль источника инфекции для переносчиков, заменяя больных собак. Таким образом, на первом этапе антропогенной эволюции средиземноморский ВЛ из типичного зооноза превратился в трансмиссивный антропоноз. При этом произошло упрощение паразитарной системы, когда энзоотичный цикл **собака-москит-собака-москит-человек**, обеспечивавший сохранение возбудителя, оказался ненужным. поддержа-

**Таблица 4**

**Изменение клинических проявлений висцерального лейшманиоза, протекающего на фоне СПИДа**

Показатель	Типичный ВЛ	ВЛ + СПИД
Возраст, годы	1–4	29–33
Соотношение числа мужчин и женщин	4:3	6:1
Лихорадка, %	98	88
Спленомегалия, %	95	78
Гепатомегалия, %	90	79
Положительные серологические пробы с антигенами лейшманий, %	97	50
Гипергаммаглобулинемия, %	95	72
Лейкопения, %	90	79
Тромбоцитопения, %	75	79

ние циркуляции стало происходить в цепи **больной человек—москит—здоровый человек**.

По мере развития эпидемии ВИЧ-инфекции наблюдалась дальнейшая эволюция ВЛ. Увеличение числа “парентеральных” наркоманов, инфицированных ВИЧ и возбудителем ВЛ, способствовало становлению прямой инъекционной передачи ВЛ. Так возникла эпидемиологическая цепочка, из которой было исключено трансмиссивное звено москит-переносчик, а фактором передачи стали инфицированные шприцы. Произошло предельное упрощение паразитарной системы ВЛ – **больной человек – здоровый человек**.

Пример с зоонозным ВЛ является единственным пока известным случаем радикального изменения экологии и эпидемиологии паразитарной болезни человека в результате пандемии ВИЧ. В данном слу-

чае типичный природно-очаговый способ существования возбудителя, когда человек являлся эпидемиологическим тупиком, был преобразован в антропонос с гемотрансфузионным путем передачи возбудителя через инфицированные шприцы.

Это пример быстрой эволюции болезни, произошедшей в последние годы XX в. и стимулированной антропогенным воздействием. Можно предположить, что этот или подобный механизм будет использован в будущем другими возбудителями паразитарных и инфекционных болезней человека, поэтому в начале XXI в. следует ожидать выраженную эволюцию и некоторых других инфекционных болезней человека под влиянием антропопрессии. В связи с этим необходимо дальнейшее усиление всестороннего изучения инфекционных и в первую очередь паразитарных болезней.

# # #

УДК 616.98-02:579.253

## Значение персистенции бактериальных патогенов для клинической практики

*О.В. Бухарин*

*(Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза Уральского отделения РАН, лаборатория персистенции микроорганизмов Южно-Уральского научного центра РАМН, Оренбург)*



С докладом на сессии выступил **Бухарин Олег Валерьевич**.

**Бухарин О.В.** – член-корреспондент РАН, член-корреспондент РАМН, профессор, Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза Уральского отделения РАН, лаборатория персистенции микроорганизмов Южно-Уральского научного центра РАМН.

**П**ри изучении патогенетических особенностей хронической инфекции и частоты бактерионосительства выявлено важное значение в развитии инфекционной патологии персистентного потенциала микроорганизмов, представляющего собой совокупность патогенных характеристик бактерий, реализуемых внутриклеточно паразитирующим патогеном.

Жизнь адаптированного возбудителя в инфицированном организме – это серия стадий генной активации патогена в ответ на воздействие дискретного комплекса условий окружающей среды, хотя мы до сих пор не знаем, когда и как происходит “переключение” патогенных (вирулентных) свойств возбудителя на более “щадящий” режим персистирования в организме хозяина. Высокая чувствительность микроорганизмов к постоянно меняющимся условиям внешней среды способствовала выработке у патогенов разнообразных тактических приемов “ускользания” от защиты организма хозяина, которые рассматривают в качестве основных механизмов персистенции бактерий [6, 16].

В последние годы выявлено около 10 новых бактериальных протеаз, способных инактивировать защитные механизмы хозяина, определяя персистенцию патогена в инфицированном организме [4, 16, 26].

С учетом способности бактерий преодолевать защиту организма хозяина была разработана новая лабораторная технология для выделения внутриклеточно паразитирующего возбудителя [5], которая характеризуется высокой диагностической информативностью и возможностью идентификации

выделенной культуры возбудителя. Принципиальная особенность нового методического подхода заключается в культивировании патогена в его собственной экологической нише, т.е. в клетке хозяина. В качестве исследуемого материала берут клетки хозяина, содержащие возбудитель: клетки эндометрия, эпителиоциты, лейкоциты, макрофаги и т.д. С целью накопления возбудителя в клетках их подращивают на питательных средах для культур клеток (среды 199, Игла, раствор Хенкса) при температуре 37°C в течение определенного периода времени (от 2 до 24 ч) с учетом вида и свойств возбудителя. В результате инкубации инфицированных клеток хозяина паразитирующий в них патоген активно размножается и накапливается, находясь в естественной экологической нише, после чего выделяется в чистой культуре при последующем высевании на плотные питательные среды (рис. 1).

С целью стимуляции роста паразита внутри клетки предложены биологически активные добавки в питательные среды: лизоцим, эфиры оксикислот, производные бензимидазола и др. (авт. свид. СССР № 1209167). Для дифференциации истинных возбудителей от бактерий-контаминантов и представителей нормальной микрофлоры оценивают персистентный потенциал патогена, в частности его антилизоцимную активность (авт. свид. СССР № 914622, 1449587).

Клинико-лабораторная оценка эффективности разработанных методических подходов в диагностике ряда заболеваний (острые и хронические кишечные инфекции, менингококковая



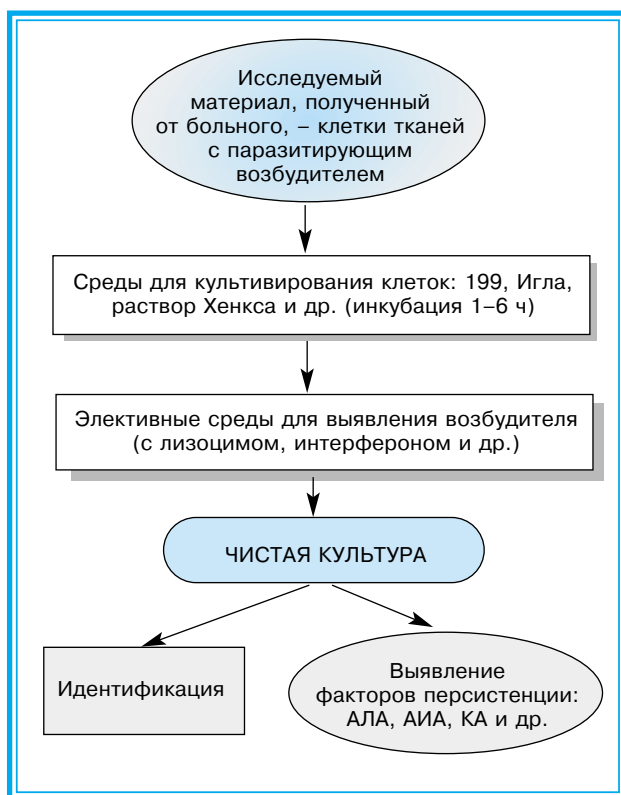


Рис. 1. Схема выделения внутриклеточно паразитирующего возбудителя.

инфекция, гонорея, хронические воспалительные процессы в половых органах и др.) показала их преимущество по сравнению с классическим бактериологическим исследованием. Применение новых лабораторных технологий позволило повысить частоту бактериологического подтверждения диагноза при менингококковой инфекции на 25–30%, гонорее – на 30–40%, острых и хронических заболеваниях женских половых органов – на 40–50%. Предложенные подходы оказались наиболее эффективными при диагностике стертых, латентных форм заболеваний, а также при выявлении бактерионосительства. В случае обследования населения декретированной группы на носительство патогенных энтеробактерий с помощью разработанного метода было выявлено в 1,5 раза больше бактерионосителей, чем при обычном исследовании.

Оценку персистентного потенциала бактериальных патогенов с успехом применяют и при диагностике (прогнозировании) различных осложнений инфекционных заболеваний.

Изучение результатов применения антилизоцимного теста как критерия воспалительного процесса в тубулоинтерстициальной ткани почек показало его пригодность в качестве дополнительного признака при определении характера течения пиелонефрита и дифференциальной диагностике пиелонефрита и цистита в педиатрической практике. Результаты этих исследований свидетельствуют о возможности использования антилизоцимного тес-

та в качестве прогностического критерия развития хронического рецидивирующего и латентного пиелонефрита [11].

Оценка антилизоцимной активности (АЛА) возбудителя была использована с целью прогнозирования течения свежей гонореи и рецидивирования процесса у больных хронической гонореей [8]. Установлено, что высокий уровень АЛА гонококка – прогностически неблагоприятный признак, позволяющий при свежей гонорее (3–4 мкг) ожидать хронизацию процесса, а при ее хронической форме (8–12 мкг) наблюдать упорное течение воспалительного процесса.

С.Б. Фадеев [21] выявил прогностический фактор возникновения гнойно-септических осложнений. При обследовании больных с острой хирургической инфекцией мягких тканей различной локализации установлено, что высокий уровень бактериальной обсемененности очагов хирургической инфекции, видовое разнообразие возбудителей и их выраженные биологические свойства (антибиотикорезистентность, антилизоцимная активность и способность к инаktivации бактерицидной активности сыворотки крови) способствуют увеличению продолжительности течения острой хирургической инфекции мягких тканей и возникновению гнойно-септических осложнений.

Изучение корреляционной зависимости между клиническими и бактериологическими показателями при гнойно-септической инфекции мягких тканей показало, что уровень антилизоцимной активности возбудителей и их способность к инаktivации бактерицидной активности сыворотки, а также видовое разнообразие ассоциаций возбудителей наиболее информативны в плане прогнозирования длительности течения заболевания и возникновения гнойно-септических осложнений (обострения инфекционного процесса), для устранения которых требуется повторное оперативное вмешательство.

Достаточно информативным оказался антиинтерфероновый признак уропатогенов для прогнозирования вторичных осложнений при пиелонефрите у детей [13]. Выделение уропатогенных штаммов кишечной палочки с высокой антиинтерфероновой активностью (АИА) практически у каждого второго ребенка, больного пиелонефритом, позволяло регистрировать инфекционные осложнения в виде острых респираторных вирусных инфекций, бронхитов и других интеркуррентных инфекций. Частота инфекционных осложнений у больных со средним и низким показателями АИА и возбудителя не превышала 10,7%.

Установлена возможность прогнозирования течения гнойно-воспалительных заболеваний в клинике неинфекционных болезней, в частности при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, на основании данных изучения антилизоцимной активности микрофлоры, полученной из области язвенного поражения.

Для диагностики (прогнозирования) бактериальных осложнений при хирургических заболеваниях пригодна антикомплементарная активность (АКА) обнаруженных микроорганизмов. При исследовании этого признака у кишечных палочек, выделенных от больных холециститом [3], установлена корреляционная связь признака с вероятностью возникновения послеоперационных осложнений, на основании чего рекомендовано использовать этот тест для прогнозирования послеоперационных осложнений у больных холециститом.

С учетом того, что от АКА бактерий зависит их выживаемость в организме, т.е. она ответственна за бактериальную персистенцию, и установив связь этого свойства с выживаемостью возбудителя в инфицированных мочевых путях при хроническом пиелонефрите, Ю.А. Брудастов [3] предложил применять этот диагностический тест в качестве критерия оценки длительности бактериурии. Использование этого показателя персистенции возбудителя, определяющего продолжительность бактериурии, позволяет надежно контролировать выживаемость эшерихий в инфицированных мочевых путях и имеет определенные преимущества по сравнению с рутинными методами. В настоящее время показатель бактериальной обсемененности мочи рассматривают как недостаточно надежный критерий локализации инфекции в почках, где наблюдается длительное персистирование возбудителя. Комплементрезистентность бактерий также не показательна в плане прогнозирования динамики бактериурии, так как одинаково выражена у штаммов, выделенных из мочи однократно и длительно персистирующих в мочевых путях.

Основываясь на клиническом материале, к схожим выводам пришел С.А. Швецов [27], которому удалось разработать способ прогнозирования развития послеоперационных инфекционно-воспалительных осложнений у больных холециститом. Наблюдая за больными, оперированными по поводу различных форм калькулезного холецистита, он установил осложнения, наиболее часто возникающие в послеоперационном периоде: нагноение операционной раны (7,4%), воспалительный инфильтрат (5,4%), пневмонии (3,9%) и цистит (1,5%). Послеоперационные инфекционно-воспалительные осложнения возникли у 39,7% больных, оперированных по поводу деструктивного холецистита, тогда как при неструктивных формах холецистита — лишь у 10,3%. Специальное бактериологическое исследование, осуществленное во время операции, с посевом желчи и фрагментов стенки желчного пузыря на 5% кровяной агар и среду Эндо после предварительной инкубации материала в среде 199 в течение 24 ч (для накопления внутриклеточного возбудителя) показало, что у больных острым холециститом высеваемость микроорганизмов из желчных путей зависела от сроков заболевания: в 1-е сутки от начала приступа бактериобилия выяв-

лена у 46,2% больных, на 2-е — у 75%, на 3-и — у 92,5%. Частота инфицирования желчных путей у больных гангренозным холециститом и холангитом независимо от длительности заболевания достигала 100%. При флегмонозных холециститах она была несколько ниже — 66,7%.

Выявлена также зависимость частоты возникновения послеоперационных инфекционно-воспалительных осложнений у больных с инфицированными желчными путями от уровня АКА патогена (рис. 2, а).

Достаточно высокая информативность факторов бактериальной персистенции патогенов отмечена также у больных с постинъекционными абсцессами различной локализации [9] при прогнозировании затяжного течения гнойно-воспалительного процесса (рис. 2, б).

Прогнозирование осложнений инфекционного процесса показало, что факторы персистенции микроорганизмов, контролирующие длительность пребывания возбудителя в организме на уровне ферментсубстратных взаимоотношений в системе паразит — хозяин, являются методическим ключом для построения математических моделей прогнозирования этих состояний.

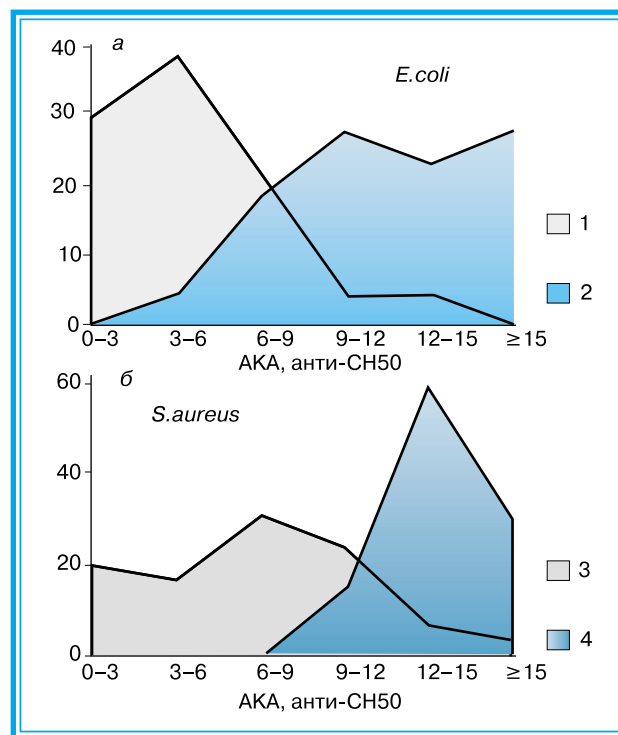


Рис. 2. Прогнозирование неблагоприятного течения гнойно-воспалительных заболеваний (полигоны распределения случаев в зависимости от уровня АКА возбудителя).

а — прогноз послеоперационных осложнений при холецистите: 1 — неосложненное течение, 2 — осложненное; б — прогноз затяжного течения постинъекционных абсцессов: 3 — благоприятное течение, 4 — затяжное.

Выявление персистентных свойств микроорганизмов и разработка методических приемов по их определению способствовали направленному поиску путей управления этими информативными признаками патогенов посредством их регулирования с помощью физических, химических и биологических факторов. Прикладной аспект проблемы сводится в первую очередь к решению таких вопросов, как лечение хронической инфекции и эффективное устранение бактерионосительства. Мы иногда дезориентированы при подборе эффективных воздействий, так как не имеем четких критериев выбора лекарственных средств, пригодных для борьбы с патогеном.

Наиболее остро эта проблема встает перед врачом в случаях внутриклеточного паразитирования возбудителя, обуславливающего хронизацию процесса либо латентное течение инфекции. Нередко способность лекарственных препаратов проникать внутрь клетки слишком низкая для создания бактерицидных или бактериостатических концентраций, поэтому губительное действие антибиотиков и других препаратов на возбудителя при его внутриклеточной локализации может быть недостаточным по сравнению с таковым при внеклеточной.

Использование субингибиторных концентраций антибиотиков – новый период в современной антибиотикотерапии [15]. Антибиотики в низких концентрациях вызывают существенные изменения в морфологии и биохимии бактерий, влияя на их вирулентность и персистенцию. Однако не только химические препараты (антибиотики), но и различные физические факторы способны модифицировать биологические персистентные свойства возбудителя. Естественно, это не может не повлиять на исход взаимодействий в системе паразит – хозяин.

В экспериментальной работе О.Л. Черновой [24] была оценена динамика АЛА стафилококков

под воздействием различных биологически активных веществ, которые можно было использовать в качестве saniрующих препаратов. Изучено действие препаратов в субингибиторных концентрациях на АЛА 40 штаммов золотистого и эпидермального стафилококков. У стафилококков наиболее эффективно (на 77–87%) ингибировали АЛА окситоцин, витамин А и интерферон (рис. 3). Интересно, что применяемый на практике для санации стафилококковых бактерионосителей фурацилин снижал АЛА стафилококков в условиях *in vitro* только на 19%. Когда же масляным раствором витамина А была проведена санация стафилококковых бактерионосителей, то эффект от его применения составил 74%, тогда как при санации фурацилином лиц сравнимой группы – только 35%. Таким образом, результаты оценки saniрующего эффекта изучаемых препаратов совпали с экспериментальными данными о влиянии этих веществ на АЛА стафилококков, что открывало принципиально новые возможности в поиске saniрующих средств для борьбы со стафилококковым бактерионосительством (авт. свид. СССР № 1097678).

В последующем эти выводы были подтверждены О.Г. Парфеновым и В.А. Гриценко [17], которые наблюдали saniрующий эффект у группы "резидентных" стафилококковых бактерионосителей при применении ингаляций масляных растворов витаминов А (75%) и Е (69,2%). Оба препарата выбраны как активные антиоксиданты, с помощью которых удавалось снизить персистенцию стафилококков.

Этот же принцип отбора лекарственных средств использовала в своей работе Л.С. Зыкова [13] при лечении детей, больных пиелонефритом, основным возбудителем которого была кишечная палочка. При оценке влияния 38 антибиотических препаратов на АЛА эшерихий было установлено, что лекарственные средства угнетали (рифампицин, цефотаксим, тобрамицин, сизомицин, амикацин, гентамицин и др.), стимулировали (левомицетин) изучаемый маркер персистенции эшерихиозных уростаммов или оставались индифферентны к нему (ампициллин, ампиокс, цефазолин, карбенициллин, морфоциклин и др.). Однако самое важное, что эффективность антибиотиков, выбранных на основании динамики АЛА возбудителя, была подтверждена результатами клинических наблюдений: под действием терапии препаратами, подавляющими антилизосимную активность бактерий, практически у всех больных с колибактериальным пиелонефритом отмечено купирование клинических симптомов с нормализацией показателей гемограммы, санацией мочи и нормализацией мочевого осадка. Индифферентные препараты (ампициллин, цефазолин и др.) оказались не-

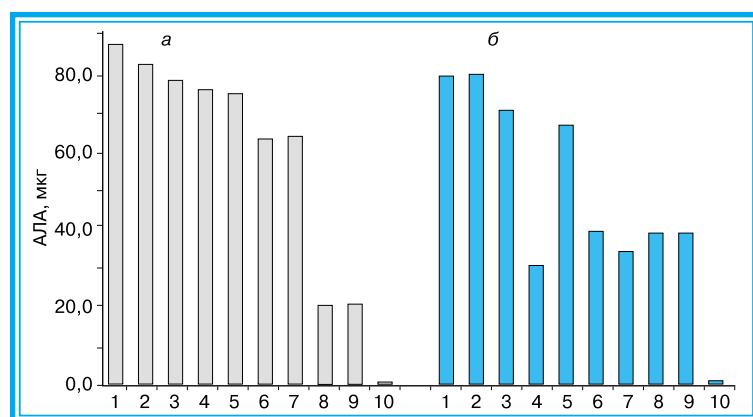


Рис. 3. Снижение АЛА стафилококков под воздействием различных препаратов.  
а – *S. aureus*, б – *S. epidermidis*; 1 – окситоцин, 2 – ретинола ацетат, 3 – интерферон, 4 – масло шиповника, 5 – йодиол, 6 – хлорофиллипт, 7 – масло облепихи, 8 – фурацилин, 9 – этакридина лактат, 10 – лизоцим.

Влияние антибактериальных препаратов на антилизоцимную активность выделенных возбудителей

Характер влияния на АЛА микроорганизмов	<i>E. agglomerans</i> , <i>E. cloacae</i>	<i>P. vulgaris</i> , <i>P. mirabilis</i>	<i>Y. pseudotuberculosis</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>S. aureus</i>	<i>S. faecalis</i>
Ингибирующий	Цефазолин, циклосерин D, полимиксин М, грамицидин С, рифампицин, эритромицин, олеандомицин, неомицин	Цефалотин, ампициллин, полимиксин М, рифампицин, эритромицин, олеандомицин, линкомицин, морфоциллин, канамицин, гентамицин	Стрептомицин, гентамицин	Цефазолин, цефалоридин, амикацин, стрептомицин, канамицин, гентамицин, сизомицин, тобрамицин	Бензилпенициллин, ампициллин, оксациллин, цефазолин, рифампицин, эритромицин, линкомицин, тетрациклин, морфоциллин, метациклин, доксициклин, гентамицин, тобрамицин, оксациллин	Бензилпенициллин, ампициллин, оксациллин, цефазолин, рифампицин, эритромицин, тетрациклин, морфоциллин, метациклин, доксициклин, гентамицин, тобрамицин, оксациллин
Индифферентный	Ампициллин, оксациллин, ампиокс, цефалотин, левомецетин, линкомицин, тетрациклин, морфоциллин, доксициклин, канамицин, гентамицин, сизомицин, тобрамицин, метациклин	Бензилпенициллин, оксациллин, метациклин, стрептомицин, амикацин, тобрамицин	Бензилпенициллин, ампициллин, метациклин, полимиксин М, линкомицин, эритромицин, морфоциллин, доксициклин, амикацин	Ампициллин, левомецетин, эритромицин	Метициллин, полимиксин М, ристомицин, фузидин, олеандомицин, стрептомицин, канамицин	Метициллин, полимиксин М, ристомицин, фузидин, линкомицин, олеандомицин, канамицин
Стимулирующий	-	Левомецетин	Левомецетин	Карбенициллин	Карбенициллин, левомецетин	Карбенициллин, левомецетин

достаточно эффективными: у большинства больных отмечено стихание воспалительного процесса в интерстициальной ткани почек с исходом атаки пиелонефрита в частичную ремиссию в отсутствие полной нормализации клинических и бактериологических показателей мочи.

Эти экспериментально-клинические материалы по отбору наиболее эффективных лекарственных препаратов (через подавление АЛА бактерий) для борьбы с персистирующей флорой были в последующем расширены [4] с дополнительным включением 23 антибиотиков, наиболее часто применяемых в клинике. Все антибактериальные препараты по характеру влияния в субингибиторных концентрациях на антилизоцимную активность бактерий удалось, так же как и раньше, разделить на три группы: стимулирующие, индифферентные и ингибирующие данный персистентный признак (см. таблицу). Ингибирующее воздействие на АЛА большинства изученных культур оказывали цефалоспорины, макролиды, аминогликозиды, рифампицин. Левомецетин стимулировал антилизоцимную активность микроорганизмов. На изучаемый признак бактерий не оказывали влияния в основном антибиотики группы пенициллинов. Результаты этих исследований *in vitro* в последующем были подтверждены в клинических условиях [18, 19].

К.Е. Федосеева [22] при лечении больных дизентерией получила уникальную возможность оценить клинические результаты применения препаратов, модулирующих персистентные свойства патогенов. Изучив влияние 16 антибиотиков на АЛА шигелл, она отметила, что левомецетин стимулировал, а тетрациклин угнетал АЛА возбудителя дизентерии. Между тем оба антибиотика были разрешены для лечения дизентерии МЗ СССР (1982).

Клинические наблюдения за больными показали, что под действием левомецетина процесс выздоровления замедлялся, а АЛА шигелл повышалась с 10 до 33,3%. У больных этой группы оказались более длительными лихорадка ( $5,0 \pm 0,5$  дня) и диарея ( $7,6 \pm 1,1$  дня), замедлялись процессы очищения организма от возбудителя ( $12,9 \pm 1,6$  дня), у 32,1% больных сформировалось реконвалесцентное бактерионосительство (рис. 4).

Иную картину наблюдали в группе



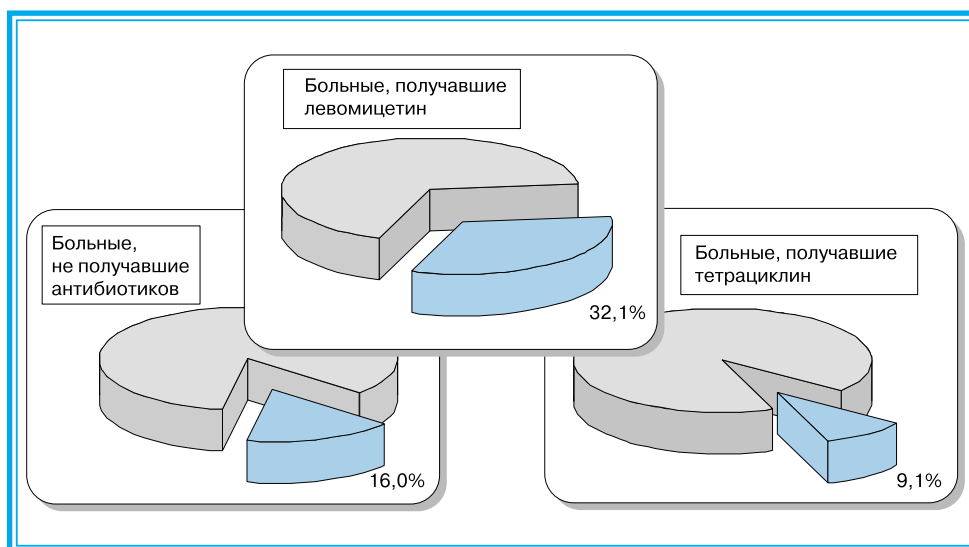


Рис 4. Частота формирования реконвалесцентного бактерионосительства после лечения острой дизентерии различными антибиотиками.

больных после лечения тетрациклином, который способствовал формированию бактерионосительства у минимального числа больных (9,1%), более быстрой нормализации температуры ( $3,7 \pm 0,2$  дня) и стула ( $5,3 \pm 0,3$  дня), снижению АЛА шигелл, выделенных от больных (на 12,5–83,3%).

Эффективным в плане выздоровления оказалось и комплексное лечение без применения антибактериальных препаратов, однако бактерионосительство у реконвалесцентов формировалось в 1,8 раза чаще (у 16%), чем в группе леченных тетрациклином. Эти данные позволили К.Е. Федосеевой [22] рекомендовать при выборе антибиотиков для лечения острой дизентерии учитывать их воздействие на факторы персистенции во избежание формирования реконвалесцентного бактерионосительства.

Смысловая часть выполненного исследования в последующем подтверждена результатами работы Л.А. Первушиной [18], которая также имела возможность на основании инструктивных материалов МЗ СССР использовать для лечения больных с воспалительными заболеваниями женских половых органов антибиотики разнонаправленного действия в отношении персистентных свойств возбудителей.

При использовании антибиотиков разнонаправленного действия на АЛА возбудителя эндометрита различной этиологии максимально выраженный клинический эффект наблюдали у больных с эшерихиозным и стафилококковым эндометритами, при лечении которых применяли антибиотики, ингибирующие персистентные свойства патогена (клинико-лабораторная ремиссия наступила у 55,6–80% больных). При лечении же левомицетином, который увеличивал персистенцию возбудителя, у 20–37,5% больных отмечена лишь частичная ремиссия воспалительного заболевания, а более чем у половины больных с воспалительным процессом эшерихиозной и стафилококковой этиологии

клинический эффект отсутствовал.

Эффективность антибиотиков в борьбе с внутриклеточно расположенным возбудителем отметил Е.И. Лосин [14] при лечении сальмонеллезной инфекции у детей: гентамицин и рифампицин в дозах, составляющих 0,1 минимальной подавляющей концентрации, снижали АЛА клинических штаммов сальмонелл и давали выраженный лечебный эффект. Применяя в комплексной терапии сальмонеллезной инфекции лизо-

цим в комбинации с антибиотиками (в расчете на их синергидный эффект), автор установил, что лизоцим оказался индифферентным по отношению к персистирующей способности сальмонелл, и рекомендовал использовать его лишь в качестве природного индуктора иммуногенеза. Схожий эффект дал и декарис, стимулируя макрофагальную реакцию и ускоряя процесс выздоровления.

Эти факты подтверждены в экспериментальных исследованиях В.Т. Бредихина [2], изучавшего влияние некоторых плазмид на устойчивость кишечной палочки к действию факторов естественной резистентности. Установлено, что стимуляция естественной резистентности организма (с использованием бактериальных полисахаридов) сопровождалась уменьшением персистенции штамма-донора и представителей собственной микрофлоры, получивших плазмиду в результате конъюгационной передачи в естественных условиях. Эти данные еще раз подтверждают тот факт, что естественная резистентность организма хозяина оказывает выраженное влияние на исход персистенции патогена и является ее лимитирующим фактором.

Заслуживает внимания работа Б.Я. Усвяцова и соавт. [20], выявивших угнетающее действие магнитно-лазерного луча и электролизного раствора гипохлорита натрия на факторы персистенции патогенов – АЛА и АИА *Staphylococcus aureus* и *Neisseria gonorrhoeae*. Авторами были определены оптимальные режимы (время, доза, концентрация) регуляции их персистентных свойств и дана оценка эффективности применения физико-химических факторов в разработанных режимах при лечении гнойно-воспалительных заболеваний и санации бактерионосителей.

Арсенал антимикробных препаратов, модулирующих персистентные свойства бактериальных патогенов, может быть расширен за счет патогенети-



ческих средств. О.Л. Челпаченко [25] на модели пиелонефрита у детей изучила влияние ряда лекарственных препаратов, применяемых с целью его патогенетической терапии, на АИА уропатогенных штаммов энтеробактерий. Максимально выраженный ингибирующий эффект (более 80%) в отношении АИА эшерихий и энтеробактерий выявлен у пиридоксальфосфата, димефосфона, рибоксина, витамина В<sub>15</sub>. Отчетливое, но менее выраженное (не более 80%) ингибирующее действие оказали  $\alpha$ -токоферол и супрастин. Диазолин и преднизолон характеризовались как нейтральные в отношении антиинтерферонового фактора возбудителей. Среди использованных в эксперименте лекарственных препаратов не выявлено средств, стимулирующих АИА эшерихий и энтеробактера.

Клиническая эффективность лекарственных препаратов из группы антиоксидантов, десенсибилизирующих средств, витаминов, снижающих персистентные свойства возбудителя, характеризовалась наступлением полной клинико-лабораторной ремиссии у 86% больных, в то время как при использовании средств, индифферентных по отношению к факторам персистенции, эффект от лечения получен только у 32,2% больных.

Неисследованный полигон в лечебной практике представляет фитотерапия, которая оказывается далеко не индифферентной по отношению к персистирующим характеристикам патогенов. Учитывая широкое применение в практической деятельности педиатров и нефрологов настоев и отваров лекарственных растений при микробно-воспалительных заболеваниях мочевых путей и отсутствие достаточного теоретического обоснования целесообразности их использования в комплексной терапии пиелонефрита, О.Л. Челпаченко [25] изучила действие рекомендуемых при этом заболевании фитосредств на маркеры персистенции уроштаммов возбудителей пиелонефрита. Наиболее выраженное воздействие на АЛА кишечной палочки, энтеробактера и клебсиелл оказывали ромашка, фиалка, мать-и-мачеха (более 78%), тысячелистник (более 60%). Менее выражена (40–60%) ингибирующая способность шиповника, алоэ, зверобоя, толокнянки и крапивы при воздействии на указанные виды энтеробактерий. Чабрец и душица характеризовались низким ингибирующим эффектом (не более 30%) по отношению к АЛА исследованных уропатогенных бактерий.

В последнее время круг абиотических факторов, регулирующих персистентный потенциал бактериальных патогенов, расширился [10, 23]. Экспери-

ментальное изучение регулирующего действия микроклимата спелеошахты на персистентные и вирулентные свойства стафилококков, проведенное с использованием метода популяционного анализа, показало, что у всех исследованных клонов после спелеотерапии перестала определяться АКА, в 1,5 раза уменьшалась АЛА и в 2 раза – АИА. При изучении влияния микроклимата спелеошахты на патогенные свойства стафилококков выявлено подавление гемолитической активности у большинства клонов.

Таким образом, результаты популяционного анализа динамики персистентных свойств *S. aureus* под воздействием спелеотерапии свидетельствуют об однозначном снижении показателей (АЛА, АИА) вплоть до исчезновения отдельных (АКА) персистентных характеристик. Снижение персистентных свойств клинических изолятов одновременно способствовало уменьшению микробной обсемененности верхних дыхательных путей у обследованных с  $10^3$  до  $10^2$  КОЕ/мл в клинических условиях.

К факторам регуляции персистентного потенциала микроорганизмов можно отнести и лечебную грязь, которую используют в качестве терапевтического средства при пелотерапии.

А.Р. Абдрахмановым и соавт. (1997) изучено влияние соленой лечебной грязи на жизнеспособность и некоторые биологические свойства бактерий, ответственных за их выживание в макроорганизме. Лечебная грязь характеризовалась низкой бактерицидностью, по отношению к которой энтеробактерии в целом были менее чувствительны, чем стафилококки. Лечебная грязь ингибировала способность бактерий инактивировать комплемент, лизоцим и бактерицидный компонент интерферона, а также снижала гидрофобность бактериальных клеток. При этом было установлено, что эшерихии более подвержены модифицирующему действию грязи, чем стафилококки. Инкубация бактерий в грязевом растворе оказала наиболее выраженное влияние на их гидрофобность и антикомплементарную активность.

Таким образом, оценивая в целом приведенные материалы, следует отметить, что персистентный потенциал патогенов имеет патогенетическое значение в течении инфекционного процесса и может быть с успехом использован в медицинской практике в диагностике заболеваний и определении прогноза. Управление персистентным потенциалом возбудителя с помощью внешних факторов различного генеза – важное звено оптимальной терапии инфекции в современных условиях.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Борисов С.Д. и др. Способ диагностики менингококкового носительства. А.С. СССР № 1209167. Бюлл. № 5 от 07.02.1986.
2. Бредихин В.Т. Влияние некоторых плазмид на устойчивость кишечных палочек к действию факторов ес-

тественной резистентности: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Челябинск, 1985.

3. Брудастов Ю.А. Антикомплементарная активность бактерий: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Челябинск, 1992.

4. Бухарин О.В. Персистенция патогенных бактерий. – М.: Медицина, 1999. – 367 с.
5. Бухарин О.В., Усвяцов Б.Я. Новые подходы к лабораторной диагностике внутриклеточно паразитирующих бактериальных патогенов // Клин. лабор. диагностика. – 1999. – № 11. – С.2–3.
6. Бухарин О.В. Механизмы персистенции бактериальных патогенов // Вестн. РАМН. – 2000. – № 2. – С.43–49.
7. Бухарин О.В. и др. Способ бактериологической диагностики гонореи. А.С. СССР № 914622. Бюлл. № 11 от 25.03.1982.
8. Воронина Л.Г. Антилизоцимная активность возбудителя в диагностике и прогнозировании течения гонококковой инфекции // Журн. микробиол. – 1997. – № 4. – С.96–98.
9. Дерябин Д.Г., Курлаев П.П., Брудастов Ю.А. Роль персистентных характеристик возбудителя в определении затяжного течения гнойно-воспалительного процесса // Журн. микробиол. – 1996. – № 3. – С.74–77.
10. Димова С.Г. Динамика стафилококкового бактерионосительства у детей с респираторным аллергозом в условиях спелеотерапии. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Оренбург, 1996.
11. Заикина О.Л. Клиническое значение антилизоцимного признака возбудителей инфекций мочевой системы у детей: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Оренбург, 1995.
12. Зыкова Л.С., Керашева С.И., Чернова О.Л. и др. Способ выявления возбудителя при гнойно-воспалительных процессах. А.С. СССР № 1449587. Бюлл. № 1 от 07.01.1989.
13. Зыкова Л.С. Факторы персистенции уропатогенов в диагностике, прогнозировании и лечении пиелонефрита у детей. Автореф. дисс. ... д-ра. мед. наук. – Оренбург, 1998.
14. Лосин Е.И. Экспериментальное обоснование комплексной антибактериальной терапии сальмонеллеза. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Челябинск, 1984.
15. Навашин С.М. Некоторые аспекты химиотерапии бактериальных инфекций // Журн. микробиол. – 1984. – № 7. – С.37–45.
16. Обгольц А.А. Механизмы персистирования бактерий // Журн. микробиол. – 1992. – № 4. – С.70–72.
17. Парфенов О.Г., Гриценко В.А. Опыт санации стафилококковых бактерионосителей на базе санатория-профилактория УБР ПО "Оренбургнефть" // Персистенция бактерий / Под ред. О.В. Бухарина. – Куйбышев, 1990. – С.121–124.
18. Первушина Л.А., Бухарин О.В., Усвяцов Б.Я. Лечение эндометрита и сальпингоофорита под контролем антилизоцимной активности возбудителя // Акуш. и гин. – 1991. – № 6. – С.48–50.
19. Сурикова Е.В. Факторы персистенции клебсиелл: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Челябинск, 1992.
20. Усвяцов Б.Я., Кирилличев А.И., Воронина Л.Г. и др. Подавляющее действие магнитолазерного луча и электролизного раствора гипохлорита натрия на факторы персистенции возбудителя // Журн. микробиол. – 1997. – № 4. – С.102–105.
21. Фадеев С.Б. Видовой состав и персистентные характеристики возбудителей хирургической инфекции мягких тканей: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Оренбург, 1998.
22. Федосеева К.Е. Антилизоцимная активность шигелл и ее значение в патогенезе и лечении острой дизентерии: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Челябинск, 1985.
23. Чернова О.Л., Матюшина С.Б., Воляник М.Н. и др. Динамика персистентных характеристик стафилококков под воздействием микроклимата спелеошахты // Журн. микробиол. – 1996. – № 3. – С.78–80.
24. Чернова О.Л. Антилизоцимная активность стафилококков, выделенных при бактерионосительстве: Автореф. дисс. ... канд. биол. наук. – Челябинск, 1989.
25. Челпаченко О.Л. Экспериментальное обоснование рациональной терапии пиелонефрита у детей под контролем маркеров персистенции возбудителя: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Челябинск, 1993.
26. Чернохвостова Е.В. Местный иммунитет и микробные IgA-протеазы // Журн. микробиол. – 1987. – № 6. – С.104–111.
27. Швецов С.А. Клиническое значение персистентных характеристик аэробной условно-патогенной микрофлоры у больных холециститом: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Пермь, 1994.

# # #

УДК 616.92

## Терапевтические вакцины

*Б.Ф. Семенов, Н.Б. Егорова, И.Б. Семенова, Е.А. Курбатова*

*(Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова РАМН, Институт эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи РАМН)*



С докладом на сессии выступил **Семенов Борис Федорович**.

**Семенов Б.Ф.** – академик РАМН, директор Научно-исследовательского института вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова РАМН.

**Егорова Н.Б.** – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, ведущий научный сотрудник Научно-исследовательского института вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова РАМН.

**Семенова И.Б.** – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник Научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи РАМН.

**Курбатова Е.А.** – доктор медицинских наук, руководитель лаборатории Научно-исследовательского института вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова РАМН.

В последние годы значительно изменились масштабы и области применения вакцин.

- Контроль за инфекционными заболеваниями бактериальной, вирусной и паразитарной этиологии<sup>1</sup>.

- Ликвидация на земном шаре некоторых антропонозов<sup>1</sup>.

- Лечение и предупреждение рецидивов хронических воспалительных заболеваний<sup>2</sup>.

- Предупреждение и лечение аллергозов<sup>3</sup>.

- Лечение и профилактика аутоиммунных болезней<sup>3</sup>.

- Использование при пересадке органов<sup>4</sup>.

Ожидается, что эта тенденция сохранится и в ближайшие десятилетия. Развернутая характеристика указанных направлений дана в серии ранее опубликованных работ [11, 12, 19]. Предполагается, что в ближайшие десятилетия (к 2025 г.) существенно увеличится число инфекций, контролируемых с помощью вакцинации: в развитых странах до 27, а в развивающихся – до 37. К 2025 г. на земном шаре планируется ликвидировать полиомиелит, корь, краснуху. Накоплен большой опыт экспериментальных и клинических наблюдений, свидетельствующий о возможности вакцинопрофилактики и вакцинотерапии как аллергозов, так и аутоиммунных болезней. В условиях эксперимента показана перспективность применения вакцин при пересадке органов.

Быстро расширяется применение вакцин нового типа, получивших название “терапевтические”. Этот тер-

мин используют для обозначения вакцин, у которых протективная (защитная) активность против конкретного патогена (или нескольких патогенов) сочетается с выраженным иммунокорригирующим и/или иммуномодулирующим действием. Иными словами, благодаря введению терапевтической вакцины, с одной стороны, вырабатывается невосприимчивость к заражению определенным возбудителем, с другой – устраняются вторичные иммунологические дефициты, ассоциированные с патологическим процессом. Накапливаются данные, свидетельствующие о возможности профилактики ОРВИ негриппозной этиологии с помощью терапевтических вакцин [9, 10]. Общая характеристика существующих терапевтических вакцин представлена в табл. 1.

В настоящем сообщении рассматривается опыт применения в клинической и эпидемиологической практике двух отечественных терапевтических вакцин – вакцины поликомпонентной из условно-патогенных микроорганизмов (ВП-4) и анатоксина стафилококкового очищенного (АСО).

### РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ВП-4 ПРИ ЛЕЧЕНИИ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ И БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

**Эффективность ВП-4 в рамках комплексной терапии больных с гнойно-воспалительными заболеваниями органов дыхания.** Под наблюдением находилось 20 пациентов с абсцессом легкого и бронхоэктатической болезнью (1-я группа), 20 больных с хроническим бронхитом, которым проводили комплексную противовоспалительную терапию (КПВТ) в сочетании с инъекциями ВП-4 (2-я группа),

<sup>1</sup> Расширяющееся применение в глобальном масштабе.

<sup>2</sup> Широкое использование на практике.

<sup>3</sup> Создание вакцин и начало их применения в клинике.

<sup>4</sup> Экспериментальная разработка.

Таблица 1

Общая характеристика наиболее известных терапевтических вакцин

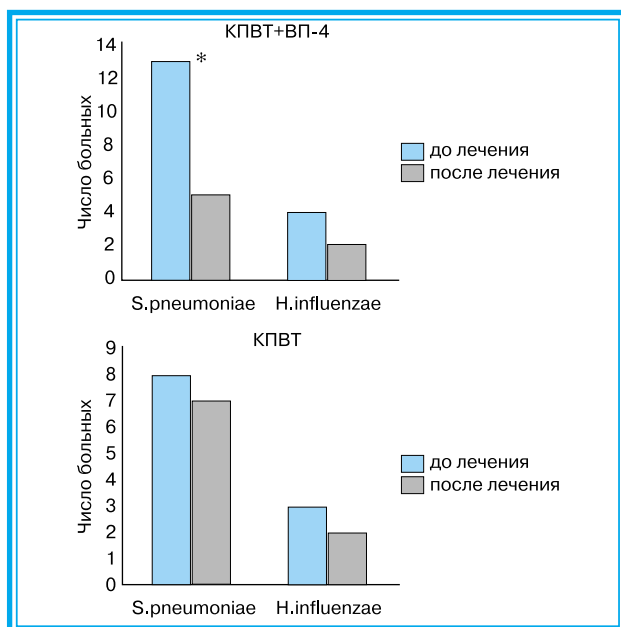
Название	Состав	Изготовитель	Область применения
Вакцина поликомпонентная из антигенов условно-патогенных микроорганизмов (ВП-4)	Ассоциированный с белком наружной мембраны липополисахарид <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Proteus vulgaris</i> , <i>Escherichia coli</i> , тейхоевая кислота и полисахаридные антигены <i>Staphylococcus aureus</i>	НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова РАМН, Москва	Комплексное лечение хронических воспалительных заболеваний органов дыхания, бронхиальной астмы, иммунореабилитация часто болеющих детей, профилактика бактериально-вирусных инфекций негриппозной этиологии
Анатоксин стафилококковый очищенный	Частично очищенная анаформа <i>Staphylococcus aureus</i> , штамм 015	Институт эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи, Москва	Комплексное лечение воспалительных заболеваний придатков матки, ассоциированных со смешанными бактериальными и бактериально-вирусными инфекциями
Рибомунил	Рибосомальные фракции <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Streptococcus piogenes</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> и протеогликан клеточной стенки <i>Klebsiella pneumoniae</i>	Фирма "Pierre Fabre", Франция	Комплексное лечение хронических неспецифических заболеваний верхних и нижних дыхательных путей, бронхиальной астмы, рецидивирующих респираторных инфекций у детей, вялотекущих инфекций мочеполовой сферы

и 20 больных хроническим бронхитом, получавших только КПВТ (3-я группа). КПВТ включала применение антибиотиков, общеукрепляющих, дезинтоксикационных и десенсибилизирующих средств.

Больным 1-й группы наряду с КПВТ проводили хирургическое лечение (дренаж или удаление аб-

сцесса). Иммунотерапию начинали через 7–10 дней после назначения базисной терапии. ВП-4 вводили подкожно. Курс состоял из 5 инъекций препарата в дозе 0,4–0,8 мг с интервалом 3–5 дней. После применения ВП-4 у больных этой группы наблюдали выраженный терапевтический эффект, проявившийся в положительной динамике клинических симптомов (уменьшение количества мокроты, изменение ее характера, улучшение рентгенологической картины). Если до вакцинации более 50 мл мокроты в сутки выделяли 15 больных, то при выписке из стационара таких больных не было ( $p < 0,05$ ). Гнойная мокрота стала слизистой, а у 6 из 20 больных она отсутствовала ( $p < 0,05$ ). На рентгенограммах отмечали уменьшение выраженности инфильтративных процессов в легких. При выписке у 12 больных инфильтрации не было, а у 8 она имела мелкоочаговый характер [5].

Больным 2-й группы ВП-4 вводили по указанной выше схеме в дозе 0,1–0,2 мг. Эффект иммунотерапии выразился в значительном снижении частоты, тяжести и длительности обострений. В течение 1 года наблюдения у 13 из 20 больных не было обострений, тогда как в 3-й группе только у 2 пациентов не зарегистрированы рецидивы. Число дней нетрудоспособности во 2-й группе уменьшилось с  $76,0 \pm 6,5$  до  $6,0 \pm 2,6$ , в группе сравнения – с  $62,5 \pm 6,3$  до  $44,5 \pm 5,9$ , т.е. в 7,8 и 1,5 раза соответственно. У больных, получавших ВП-4, существенно снизилась высеваемость патогенной микрофло-



Высеваемость этиологически значимых возбудителей у больных хроническим бронхитом до и после комплексного лечения, включающего ВП-4 ( $p < 0,05$ )



ры. В 3-й группе такая динамика отсутствовала (см. рисунок) [15].

**Эффективность ВП-4 в рамках комплексной терапии больных с хроническими обструктивными заболеваниями органов дыхания.** Положительный эффект вакцинотерапии отмечен у 69,2–88,6% больных бронхиальной астмой. При наблюдении за больными не менее чем в течение 1 года после вакцинотерапии выявлены уменьшения числа и тяжести течения рецидивов заболевания, уменьшения количества принимаемых лекарственных препаратов, в том числе антибиотиков и гормонов. Иммунотерапию проводили назально-подкожным или назально-пероральным методами: 3 аппликации в нос и 5 последующих подкожных введений ВП-4 (0,1–0,2 мг) или 8 введений внутрь (4 мг) с тем же интервалом, что и в предшествующих исследованиях. До лечения в 1-й группе из 26 больных хроническим обструктивным бронхитом, осложненным инфекционно-зависимой формой бронхиальной астмы, у 15 течение заболевания было тяжелым. Эффект вакцинотерапии у 9 из них был хорошим и отличным. Это означало увеличение не менее чем в 2 раза продолжительности периода ремиссии, уменьшение тяжести обострений и количества принимаемых лекарственных средств. Эффект от введения ВП-4 в этой группе отмечен у 69,2% больных, а хорошие и отличные результаты зарегистрированы у 16 (61,3%) [16].

Результаты контролируемого исследования, проведенного в рамках государственных испытаний, полностью подтвердили эти данные. В опытной и контрольной группах было по 28 больных, которые получали соответственно ВП-4 и плацебо. Клинический эффект на фоне введения ВП-4 отмечен у 82,1% больных, а хорошие и отличные результаты – у 20 (71,4%). В контрольной группе эффект был зарегистрирован лишь у 10,7% обследованных [17].

В дальнейших исследованиях вакцинотерапию проводили назально-пероральным методом. У 17 из 35 больных этой группы течение заболевания было тяжелым, а у остальных – средней тяжести и легким. Терапевтический эффект (отличные, хорошие и удовлетворительные результаты)\* в течение года был получен у 88,6% больных, при этом хорошие и отличные результаты отмечены у 26 (74,2%) [6].

Эти исследования показали целесообразность проведения вакцинотерапии больным бронхиальной астмой на фоне КПВТ независимо от тяжести течения заболевания. Клинический эффект вакци-

\* Отличные результаты – увеличение продолжительности ремиссии в 3–4 раза, прекращение приема лекарственных средств в период ремиссии; хорошие – увеличение продолжительности ремиссии не менее чем в 2 раза, уменьшение тяжести течения заболевания и количества принимаемых лекарственных препаратов; удовлетворительные – увеличение продолжительности ремиссии не менее чем в 2 раза на фоне приема тех же лекарственных препаратов.

нотерапии отмечен у 71,1% из 44 детей со смешанной формой бронхиальной астмы. Наряду с положительным влиянием на течение основного заболевания иммунотерапия ВП-4 способствовала снижению в 2,9 раза заболеваемости ОРВИ, в 3,5 раза бронхитом и пневмонией и соответственно уменьшению количества принимаемых антибиотиков в 2,2 раза [14]. Обобщенные данные об эффективности ВП-4 при гнойно-воспалительных и обструктивных заболеваниях легких у взрослых больных представлены в табл. 2.

### ВП-4 КАК СРЕДСТВО ПРОФИЛАКТИКИ ОРВИ НЕГРИППОЗНОЙ ЭТИОЛОГИИ У ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ДЕТЕЙ

**Влияние ВП-4 на рецидивы ОРВИ, ассоциированные с синдромом бронхиальной обструкции.** Одним из часто развивающихся и тяжелых осложнений ОРВИ у часто болеющих детей с аллергически измененной реактивностью является бронхиальная обструкция, которая может повторяться во время очередной респираторной инфекции и трансформироваться в бронхиальную астму.

Изучение влияния ВП-4 на частоту и тяжесть течения ОРВИ проведено у 30 детей в возрасте от 2 до 10 лет: 20 детей с ОРВИ, осложненной рецидивирующим обструктивным бронхитом (1-я группа), и 10 детей со смешанной формой бронхиальной астмы (2-я группа). Все дети через 10 дней после обострения основного заболевания получали вакцину назально-пероральным методом. ВП-4 вводили в соответствии с инструкцией по применению поликомпонентной вакцины на фоне продолжающегося курса фармакотерапии.

Эффективность иммунотерапии оценивали по результатам клинического наблюдения в течение 12 мес после введения вакцины, сравнивая их с данными, полученными до начала лечения (табл. 3). Эпизоды ОРВИ у больных, получавших вакцину, протекали значительно легче и были менее продолжительными. Длительность заболеваний уменьшилась с  $7,2 \pm 0,11$  до  $3,3 \pm 0,12$  дня в 1-й группе и с  $8,3 \pm 6,47$  до  $4,1 \pm 0,31$  дня во 2-й. О более легком течении заболеваний свидетельствовал также тот факт, что необходимость в приеме противомикробных средств уменьшилась в 1-й группе в 8,2 раза, а во 2-й – в 4,5 раза. Все это не могло не сказаться на количестве госпитализаций в стационар, которое значительно уменьшилось в наблюдаемых группах. Снижение частоты ОРВИ у вакцинированных детей в 3 раза сопровождалось уменьшением количества бронхообструкций. У детей с бронхиальной астмой на фоне иммунотерапии приступы были легкими, купировались в короткие сроки, длительность межприступных периодов увеличивалась [9].

**Профилактика ОРВИ с помощью ВП-4 у часто болеющих детей.** Клиническое наблюдение-



**Таблица 2**

**Эффективность иммунотерапии при воспалительных и обструктивных заболеваниях легких у взрослых больных**

Диагноз	Препарат	Метод введения	Разовая доза, мг	Число больных	Терапевтический эффект			
					положительный**		хороший и отличный	
					абс. число	%	абс. число	%
Абсцесс легкого, бронхоэктатическая болезнь	ВП-4	5 раз подкожно	0,4–0,8	20	15	75,0±9,6	15	75,0±9,6
Хронический бронхит	ВП-4*	Так же	0,1–0,2	20	18	95,0±4,9	13	65,0±10,6
	Контроль*	–	–	20	2	10,0±6,7	2	10,0±6,7
Бронхиальная астма	ВП-4	3 раза назально и 5 раз подкожно	0,05–0,1 0,1–0,2	26	18	69,2±9,1	16	61,5±9,5
	ВП-4*	Так же	Та же	28	23	82,1±7,2	20	71,4±7,6
	Контроль*		Плацебо	28	3	10,7±5,8	2	7,1±4,7
	ВП-4	3 раза назально и 8 раз внутрь	0,05–0,1 2,0–4,0	35	31	88,6±5,4	26	74,2±7,4

\* Государственные испытания.

\*\* Хороший, отличный и удовлетворительный результат.

**Таблица 3**

**Клиническая эффективность ВП-4 у детей с рецидивирующими ОРВИ, осложненными обструктивным бронхитом, и бронхиальной астмой в течение 12 мес наблюдения**

Показатель*	Группа 1 (n=20)			Группа 2 (n=10)		
	до	после	p	до	после	p
Частота ОРВИ за год	5,35±0,43	1,65±0,31	<0,05	6,5±0,65	2,0±0,22	<0,01
Продолжительность ОРВИ, сут	7,2±0,11	3,3±0,12	<0,01	8,3±0,47	4,1±0,31	<0,01
Частота применения противомикробных средств	2,9±0,18	0,35±0,06	<0,01	3,6±0,22	0,8±0,22	<0,01
Количество госпитализаций	0,9±0,06	0,1±0,06	<0,05	3,2±0,01	0,6±0,01	<0,01

\* Средний на одного больного.

ние проводили в течение года за 40 детьми в возрасте от 2 до 6 лет, часто болеющих ОРВИ (8 раз в год, длительность эпизодов 16 дней). Эффект иммунотерапии оценивали как отличный в случае отсутствия эпизодов ОРВИ в течение первых 6 мес, их продолжительности не более 5 дней и отсутствии показаний к антибиотикотерапии в последующие полгода. При частоте ОРВИ 3–4 раза в год, длительности эпизодов не более 7–8 дней и неприменении антибиотиков эффект оценивали как хороший. При частоте ОРВИ 5–7 раз в год с длительностью эпизодов, купировавшихся без химиотерапии, не более 10 дней эффект считали удовлетворительным. Отсутствие эффекта констатировали, если после лечения частота, длительность и тяжесть течения ОРВИ были такими же, как до лечения.

Как показывают полученные данные, отличный и хороший эффект отмечен у 72,5% детей, получавших ВП-4. Доля детей, у которых не наблюдали положительной динамики, составила 2,5% (один ребенок). Длительность ОРВИ на фоне применения ВП-4 уменьшилась на 9,2±0,8 дня. Кроме того, эти дети не нуждались в назначении антиби-

отиков, тогда как до иммунотерапии более 50% детей этих групп была необходима химиотерапия. К исходу года наблюдения у 26% детей отмечена стойкая ремиссия. Число эпизодов ОРВИ уменьшилось в 3 раза [18].

**РЕАКТОГЕННОСТЬ ВП-4 И ДИНАМИКА ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПОД ВЛИЯНИЕМ ИММУНОТЕРАПИИ**

Переносимость вакцинотерапии зависела от способа введения и дозы препарата. При подкожном введении больших доз вакцины (0,4–0,8 мг) отмечали наиболее выраженные общую и местную реакции, которые возникали преимущественно при первых введениях препарата. После 4–5 инъекций они практически отсутствовали, что свидетельствовало о гипосенсибилизирующей активности препарата, вводимого по рекомендуемой схеме. При использовании меньших доз вакцины (0,1–0,2 мг) общая и местная реакции были выражены значительно слабее. При назально-пероральном введении вакцины в единичных случаях отмечали заложенность носа,

кашель, кожный зуд. Только у 3 из 104 больных бронхиальной астмой, получавших ВП-4, возникло обострение основного заболевания.

При изучении иммунологических показателей до и после иммунотерапии ВП-4 во всех представленных исследованиях выявлен ряд особенностей. При изучении уровня антител степень его повышения зависела от дозы ВП-4. Даже при подкожном введении 0,1–0,2 мг ВП-4 у большей части больных происходило значимое нарастание титров антител. Влияние вакцинации на содержание Т-лимфоцитов различных субпопуляций было изучено как у больных бронхиальной астмой, так и у часто болеющих детей. При этом отмечено увеличение количества Т-лимфоцитов с маркерами CD3, CD4 и CD8 у лиц с исходно низкими значениями этих показателей ( $p < 0,05$ ). Во всех исследованиях проводили изучение содержания иммуноглобулинов разных классов в сыворотке крови больных. Значительных изменений в содержании IgM не отмечено, однако установлено увеличение содержания IgG в сыворотке крови детей, больных бронхиальной астмой. В то же время было выявлено значительное повышение уровня IgA у лиц с его исходно низкими значениями и, наоборот, снижение уровня общего IgE в случаях его высокого содержания до проведения вакцинотерапии. Под влиянием вакцинотерапии происходила коррекция функциональной активности нейтрофилов и моноцитов крови [4, 5, 15].

#### АСО – КОМПОНЕНТ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПРИДАТКОВ МАТКИ, АССОЦИИРОВАННЫХ СО СМЕШАННЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ

Под наблюдением находилось 175 больных с острыми воспалительными заболеваниями придатков

матки (ОВЗПМ), которые получали АСО в рамках КПВТ (антибактериальные, общеукрепляющие, дезинтоксикационные, десенсибилизирующие средства в сочетании с физиотерапией) [1]. У 130 пациенток в возрасте от 17 до 45 лет и 20 здоровых женщин изучали иммунологический статус и микрофлору, ассоциированную с ОВЗПМ. Работа выполнена коллективом авторов под руководством Л.В. Антоновой при участии И.Б. Семеновой [3, 10, 13].

АСО вводили подкожно после стихания острых явлений воспаления 1 раз в 3 дня в возрастающих дозах (0,1; 0,3; 0,5; 0,7; 0,9 мл) на фоне продолжающейся КПВТ. У большинства пациенток после третьей инъекции препарата улучшалось общее состояние, после 4–5 нормализовалась температура тела, исчезали общие и очаговые реакции, воспалительные tuboовариальные образования, инфильтраты значительно уменьшались в размерах, контуры яичников становились четкими, матка – подвижной. Выздоровели 83% пациенток, каждая третья (51 больная) в последующем смогла забеременеть, частота болевого синдрома снизилась с 6,3 до 0,7%. Бесплодие диагностировали у 1,3% леченых женщин, в то время как до начала терапии – у 6,3%.

Выраженный эффект АСО в рамках КПВТ наблюдали при лечении пациенток, у которых воспалительный процесс ассоциировался с инфицированием условно-патогенными микроорганизмами (1-я группа) или их сочетанием с *Neisseria gonorrhoeae* (2-я группа) либо *Clostridium trachomatis* (3-я группа).

У больных 1-й группы чаще всего обнаруживали представителей семейства *Enterobacteriaceae* (54,5%), *Staphylococcus aureus* (27,3%), реже выделяли членов родов *Bacterioides* и *Clostridium*. В 67,4% случаев обнаружены ассоциации микроорганизмов. Данные о выявлении в биологичес-

Таблица 4

#### Направленность изменения иммунологических показателей при острых воспалительных заболеваниях придатков матки, ассоциированных с разными комбинациями микроорганизмов

Группа	Ассоциация микроорганизмов	Направленность иммунологических показателей								
		ПФ	ФЧ	Тл	РБТЛ	Вл	IgA	IgG	IgM	Л
1-я	Условно-патогенные микроорганизмы	↓	↓	↓	↓	↑	↑	↑	↑	↑
2-я	<i>N. gonorrhoeae</i> + условно-патогенные микроорганизмы	↓	↓	н.о.	↓	↑	↑	↓	↑	↑
3-я	<i>C. trachomatis</i> + условно-патогенные микроорганизмы	0	0	↓	↓	↑	↑	↑	↑	↑

Условные обозначения. ПФ – процент фагоцитоза; ФЧ – фагоцитарное число; Тл – Т-лимфоциты (%); РБТЛ – реакция бласттрансформации Т-лимфоцитов (%); Вл – В-лимфоциты (%); IgA, IgG, IgM, г/л; Л – лизоцим, мкг/мл; н.о. – не определяли; (↓) и (↑) статистически значимое уменьшение или увеличение показателя; 0 – показатели в опытной группе не отличаются от показателей в контрольной.

ких пробах только одного патогена интерпретировали с осторожностью, помня о том, что применяемые в рамках КПВТ антибиотики могут искажать результаты микробиологических исследований.

В табл. 4 приведены данные, характеризующие 9 параметров иммунного статуса больных ОВЗПМ трех групп до лечения. Из представленных материалов следует, что на фоне выраженной супрессии Т-клеточного звена иммунитета (уменьшение относительного числа Т-лимфоцитов, угнетение их функции) наблюдали усиление функции В-клеток (увеличение их относительного числа, усиление синтеза IgA, IgM). Фагоцитарная активность нейтрофилов была снижена в 1-й и 2-й группах. В 3-й группе этот показатель не отличался от такового в контрольной. После применения АСО на фоне КПВТ выявленные до лечения дефекты иммунитета у пациентов с ОВЗПМ отсутствовали.

Группой, руководимой Ф.И. Ершовым и Л.В. Антоновой, при участии И.Б. Семеновой [2, 13] показано, что АСО нормализует средние показатели содержания лимфоцитов с маркерами CD3, CD4, CD8 и CD19 в крови пациенток с заболеваниями внутренних половых органов вирусной и хламидийно-вирусной этиологии. Под наблюдением находилось 19 больных с ОВЗПМ, ассоциированными с вирусом простого герпеса, цитомегаловирусом, *C. trachomatis* и их комбинациями.

Схема применения АСО была такой же: одно введение подкожно в 3 дня в возрастающих дозах (0,1; 0,3; 0,5; 0,7; 0,9 мл) на фоне КПВТ.

Показано, что АСО в комбинации с КПВТ нормализует средние показатели содержания лимфоцитов с маркерами CD3, CD4, CD8 и CD19. Весьма интересные данные получены при анализе динамики содержания субпопуляций лимфоцитов у от-

дельных больных, получавших АСО и КПВТ. У лиц с нормальным уровнем конкретной субпопуляции лечение анатоксином, как правило, не вызывало изменения этого показателя, хотя у некоторых пациентов наблюдали уменьшение количества CD3 (у 3 из 15 обследованных), CD4 (у 4 из 10), CD19 (у 1 из 12). В то же время применение АСО и КПВТ сопровождалось исчезновением дефицита CD4 (у 12 из 13) и CD8 (у 6 из 7) с частичной коррекцией дефицита CD19 (у 5 из 11).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты использования в клинической практике различных терапевтических вакцин – поликомпонентной вакцины (ВП-4) и анатоксина стафилококкового очищенного (АСО) показывают, что оба препарата дают схожие терапевтические и иммунологические эффекты. ВП-4 дает стойкий лечебный эффект у 75–95% больных с хроническими воспалительными заболеваниями легких и у 69,2–88,6% пациентов с бронхиальной астмой. Под влиянием АСО у 83% женщин с ОВЗПМ происходило полное выздоровление. Обе вакцины нормализуют Т-клеточную супрессию и фагоцитарную реакцию нейтрофилов, корректируют измененное содержание субпопуляций Т-лимфоцитов (CD3, CD4, CD8) и практически не влияют на нормальные показатели этих клеток. ВП-4 и АСО эффективны при лечении заболеваний, вызываемых широким спектром вирусов и бактерий. Согласно полученным данным, применение ВП-4 и АСО в рамках комплексной этиотропной и патогенетической терапии хронической воспалительной патологии легких и острых воспалительных заболеваний придатков матки представляется перспективным и обоснованным.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Антонова Л.В. Острые воспалительные заболевания придатков матки: Автореф. дисс.... д-ра мед. наук. – М., 1990.
2. Антонова Л.В., Ершов Ф.И., Григорян С.С. и др. Интерфероновый статус женщин с гинекологическими заболеваниями, осложненными вирусной, хламидийной и грибковой инфекцией // Вестн. Рос. ассоц. акуш.-гинекол. – 1996. – № 2. – С. 80–83.
3. Антонова Л.В., Прозоровская К.Н., Семенова И.Б., Шаткин А.А. Исследование иммунного статуса у больных острыми воспалительными заболеваниями придатков матки, ассоциированными с разными комбинациями микроорганизмов // Журн. микробиол. – 1996. – № 1. – С. 49–53.
4. Балаболкин И.И., Степушина М.А., Егорова Н.Б. и др. Использование поликомпонентной бактериальной вакцины (ВП-4) в лечении бронхиальной астмы у детей // Int. J. Immunorehabilitation. – 1997. – № 10. – С. 158–164.
5. Егорова Н.Б., Ефремова В.Н., Крейнин Л.С. и др. Иммуностимулирующий препарат из антигенов условно-патогенных микроорганизмов при лечении воспалительных заболеваний легких // Журн. микробиол. – 1987. – № 3. – С. 49–52.
6. Егорова Н.Б., Ефремова В.Н., Курбатова Е.А., Кузьмина Л.А. Итоги экспериментального и клинического изучения поликомпонентной вакцины из антигенов условно-патогенных микроорганизмов // Журн. микробиол. – 1997. – № 6. – С. 96–100.
7. Куклевич М.А. Опыт применения рибомунилы у детей, часто болеющих простудными заболеваниями // Опыт применения рибомунилы в России / Под. ред. Н.А. Коровиной. – М.: БЭСТ-В, 1996. – С. 45.
8. Мажитова З.Х., Снегирева И.И., Жумалина А.К., Сейсебаева Р.Ж. Применение рибомунилы у часто и длительно болеющих детей в регионе Приаралья // Опыт применения рибомунилы в России / Под. ред. Н.А. Коровиной. – М.: БЭСТ-В, 1996. – С. 35–36.
9. Обольская Н.М. Эффективность поликомпонентной вакцины при иммунотерапии детей с частыми острыми респираторными заболеваниями, сопровождающимися синдромом бронхиальной обструкции // Журн. микробиол. – 2000. – № 1. – С. 60–63.

10. Савельева Г.М., Антонова Л.В., Прозоровская К.Н., Семенова И.Б. Использование анатоксина стафилококкового очищенного в комплексе лечебных мероприятий при воспалительных заболеваниях придатков матки: Метод. рекомендации. – М., 1994.
11. Семенов Б.Ф. Вакцинопрофилактика на рубеже веков // Russian J. Immunol. – 1997. – Т. 4, № 4. – С. 342–343.
12. Семенов Б.Ф., Онищенко Г.Г., Наркевич М.И., Ганзенко В.П. Расширенная программа иммунизации: итоги, перспективы, новые проблемы // Журн. микробиол. – 1996. – № 5. – С. 110–114.
13. Семенова И.Б., Семенов Б.Ф. Закономерности коррекции вторичных иммунодефицитов разными по своей природе иммуномодуляторами // Int. J. Immunorehabilitation. – 1997. – № 6. – С. 35–40.
14. Степушина М.А. Эффективность поликомпонентной бактериальной вакцины ВП-4 при бронхиальной астме у детей: Автореф. дисс....канд. мед. наук. – М., 1996.
15. Суховская О.А., Александрова Н.И., Егорова Н.Б., Ефремова В.Н. Журн. микробиол. – 1996. – № 2. – С. 68–71.
16. Чучалин А.Г., Осипова Г.Л., Егорова Н.Б. и др. Иммунотерапия поликомпонентной вакциной в пульмонологической практике // Пульмонология. – 1991. – № 4. – С. 14–20.
17. Чучалин А.Г., Осипова Г.Л., Егорова Н.Б. и др. Контролируемые исследования по эффективности поликомпонентной вакцины при иммунотерапии у больных с хроническими обструктивными заболеваниями органов дыхания // Пульмонология. – 1995. – № 2. – С. 55–61.
18. Щербакова Б.В. Эффективность использования поликомпонентной вакцины ВП-4 в терапии у часто болеющих детей: Автореф. дисс....канд. мед. наук. – М., 1999.
19. Plotkin S.A. Vaccination in the 21-st Century // J. Infect. Dis. – 1993. – Vol. 168. – P. 29–37.

# # #

УДК 616-002-085.33.015.8

## Значение деблокады органной микроциркуляции в повышении эффективности лечения деструктивно-воспалительных заболеваний и преодолении устойчивости к антибиотикам

*З.С. Баркаган, Я.Н. Шойхет, М.М. Бобоходжаев*

*(Федеральный академический центр по патологии системы гемостаза, Барнаул; кафедра факультетской хирургии Алтайского медицинского университета; Кафедра фармакологии Таджикского медицинского института)*

Среди общебиологических реакций организма на повреждение тканей и инвазию патогенной микрофлоры незаслуженно забытым или, по крайней мере, недостаточно оцененным остается феномен диссеминированной блокады микроциркуляции вокруг очагов воспаления и деструкции тканей. Между тем совершенно очевидно, что, подобно воспалительному отеку, лейкодиapedезу, фагоцитозу и другим компонентам воспаления, такая блокада микроциркуляции вокруг очагов поражения является закономерной и рано возникающей защитной реакцией, участвующей в изоляции подобных очагов и тем самым ставящей преграду диссеминации патогенной микрофлоры, бактериальных токсинов и продуктов деструкции тканей по организму.

Проведенные нами ранее исследования показали, что этот достаточно распространенный локальный микротромботический процесс филогенетически очень древний и наблюдается уже у членистоногих на уровне гемолимфы, т.е. до появления в организме крови и замкнутого кровообращения [1–4].

Естественно было предположить, что множественное микротромбообразование в зоне поражения и вокруг нее не только защищает организм от диссеминации инфекции и токсинов, т.е. выполняет барьерную функцию, но и препятствует проникновению ле-

карственных средств, в том числе антибиотиков, в очаги поражения, ограничивая создание в них необходимой бактерицидной концентрации лекарственных средств. Для уточнения этого вопроса одним из нас была проведена большая серия экспериментов [7–9] по изучению влияния антикоагулянтов на динамику отечно-воспалительной реакции и концентрацию меченых антибиотиков как в очагах асептического воспаления, вызванного гистамином, формалином или адьювантом, так и вокруг участков инфекционного поражения тканей стафилококками, зеленым стрептококком или кишечной палочкой. Установлено, что при всех видах воспалительного процесса закономерно блокируется микроциркуляция в зоне поражения и значительно снижается концентрация противовоспалительных и антибактериальных средств в воспаленных тканях и вокруг них. Вместе с тем раннее купирование внутрисосудистого свертывания крови антикоагулянтами ведет к существенному ослаблению блокады микроциркуляции и повышению в ней концентрации противовоспалительных средств и антибиотиков (рис. 1). В отличие от этого при более поздней деблокаде микроциркуляции эффективность лечения намного ниже, концентрация антибиотика в зоне поражения часто не достигает бактерицидного уровня и обнаруживается намного более высокая устойчивость высеванных



С докладом на сессии выступил **Баркаган Зиновий Соломонович**.

**Баркаган З.С.** – член-корреспондент РАМН, профессор, научный руководитель Федерального академического центра по патологии системы гемостаза, лауреат Государственной премии, заслуженный деятель науки РФ.

**Шойхет Я.Н.** – профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии Алтайского медицинского университета, руководитель краевого пульмонологического центра, заслуженный деятель науки РФ.

**Бобоходжаев М.М.** – доцент кафедры фармакологии Таджикского медицинского института.



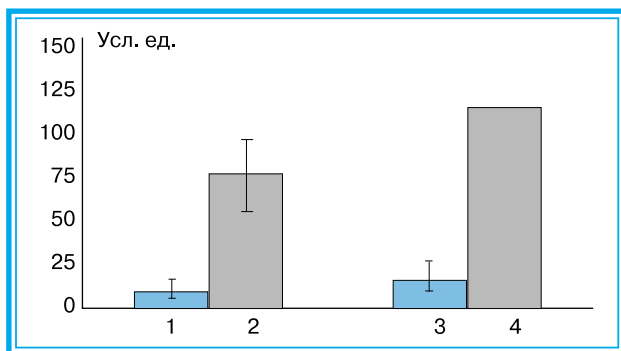


Рис. 1. Концентрация меченого альбумин-пенициллина в очагах асептического и бактериального воспаления. 1, 3 – без применения антикоагулянтов; 2, 4 – на фоне применения антикоагулянтов.

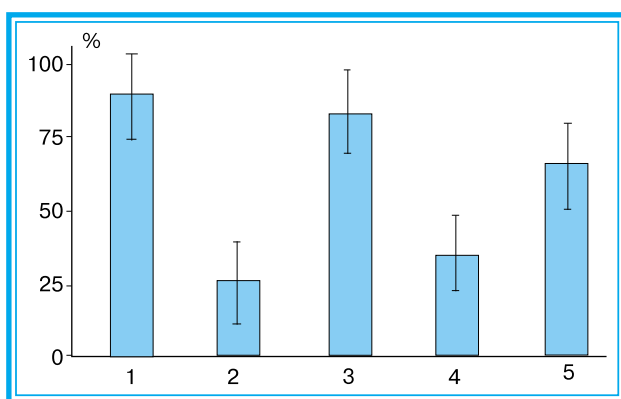


Рис. 2. Чувствительность микрофлоры из очагов воспаления к антибиотику. 1 – контроль; 2 – на 10-й день лечения без гепаринизации; 3 – на 10-й день лечения с гепаринизацией; 4 – через 20 дней лечения (гепарин до 10-го дня); 5 – на 20-й день при продолжающейся гепаринизации.

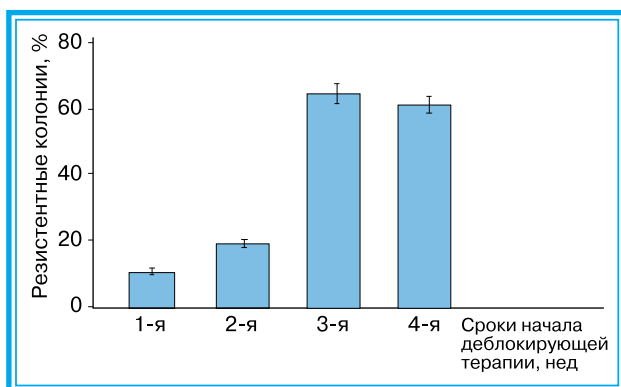


Рис. 3. Влияние сроков начала деблокирующей терапии на процент антибиотикоустойчивых бактериальных колоний.

из очагов поражения микроорганизмов к антибиотикам (рис. 2).

Данные, представленные на рис. 3, свидетельствуют о четкой зависимости степени резистентности микроорганизмов, полученных из очагов поражения, от сроков начала деблокирующей терапии

антикоагулянтами: при ранней деблокаде микроциркуляции количество резистентных к антибиотику колоний сравнительно невелико, тогда как при более поздней деблокаде (начиная с 3-й недели от начала процесса) количество таких колоний значительно увеличивается.

Аналогичная закономерность выявлена при обследовании больных с абсцессами и гангреной легких. У этих больных проводили сканирование легких с помощью глобулярного  $^{131}\text{I}$ -альбумина, а также изучали реологические свойства сосудов малого круга кровообращения.

На рис. 4 представлены сканограммы легких больного П., 29 лет, с правосторонней нижнедолевой пневмонией, осложнившейся вначале абсцедированием, а затем правосторонним пиопневмотораксом. На сканограмме, выполненной до лечения (рис. 4, а), была выявлена практически полная блокада поступления меченого глобулярного альбумина в правое легкое, включая его верхнюю долю. После комплексного лечения антибиотиками, санации плевральной полости и деблокаде микроциркуляции трансфузиями свежезамороженной плазмы в комплексе с гепарином и антипротеазами состояние больного значительно улучшилось, температура тела снизилась до субфебрильной, а еще через 10 сут нормализовалась, исчезла одышка и, что для нас самое важное, восстановилась микроциркуляция в правом легком (рис. 4, б).

Многочисленные последующие исследования показали, что блокада микроциркуляции вокруг очагов поражения является закономерной биологической реакцией. Это иллюстрируют рис. 5 и 6, на которых слева представлены сканограммы легких больных с гнойно-гангренозными процессами в них в разгар заболевания, а справа – после восстановления микроциркуляции в процессе комплексного лечения с применением разработанной нами "деблокирующей" терапии свежезамороженной плазмой или ее супернатантной фракцией, гепарином или низкомолекулярным гепарином в сочетании с антипротеазами. Из представленных данных следует, что благодаря такой деблокаде восстанавливается микроциркуляция в пораженном органе.

В процессе этих исследований мы убедились также в том, что при раннем применении методов деблокаде микроциркуляции значительно повышается эффективность антибактериальной и дезинтоксикационной терапии, существенно улучшаются исходы заболевания. Клинические наблюдения полностью подтвердили отмеченную выше закономерность – более высокую эффективность антибактериальных средств при ранней деблокаде микроциркуляции в пораженном органе и значительно меньшую их эффективность в тех случаях, когда деблокаду микроциркуляции не проводили или осуществляли с большим опозданием.

В целом наши исследования свидетельствуют о

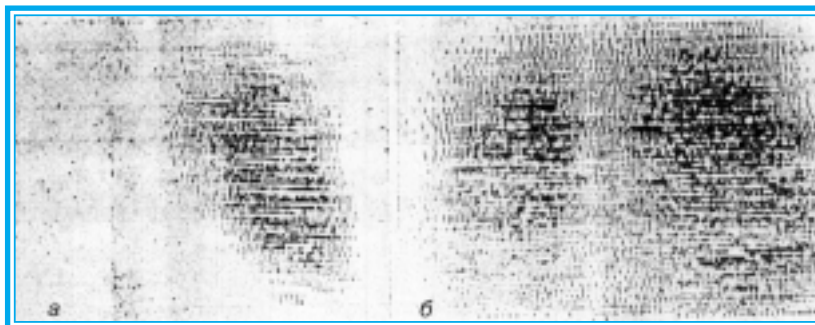


Рис. 4. Сканогаммы с меченым глобулярным альбумином больного П.  
а – до лечения; б – после деблокады микроциркуляции.

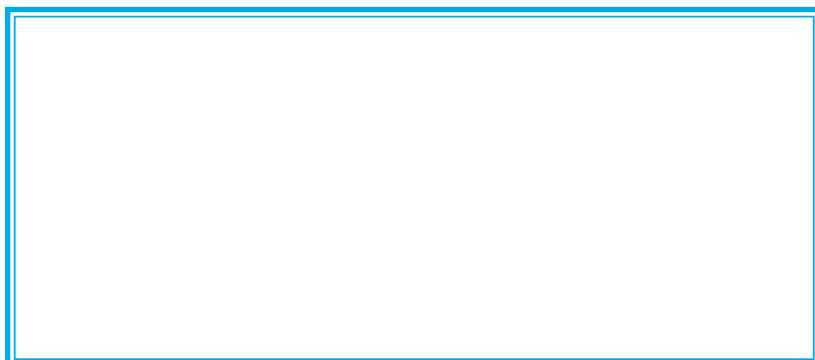


Рис. 5. Сканогаммы легких больного с левосторонним нижнедолевым гангренозным абсцессом легких.  
а – до лечения; б – после деблокады микроциркуляции.



Рис. 6. Сканогаммы легких больных с гнойно-гангренозными процессами в легких.  
а – до лечения; б – после деблокады микроциркуляции.

том, что в условиях современной антибактериальной и противовоспалительной терапии блокада микроциркуляции вокруг очагов поражения трансформировалась из важнейшего защитного механизма в нарушение, препятствующее эффективному

лечению больных и способствующее формированию устойчивости микрофлоры к антибиотикам в этих очагах. Вследствие этого ранняя деблокада микроциркуляции стала необходимым воздействием, улучшающим результаты лечения воспалительно-деструктивных процессов в органах.

В связи с этим своевременное проведение деблокады микроциркуляции, в частности с помощью криоплазменно-антикоагулянтного комплекса, способствует значительному повышению эффективности лечения как неинфекционных, так и инфекционно-деструктивных воспалительных процессов.

Низкомолекулярный гепарин (фраксипарин) в сочетании с инфузиями свежезамороженной плазмы или ее криосупернатанта в подобных ситуациях оказывает такое же деблокирующее действие, как и обычный гепарин, но более доступен. При этом можно ограничиться подкожным введением препарата, упрощается контроль за состоянием системы гемостаза и, что особенно важно, значительно уменьшается риск возникновения у больного геморрагических осложнений.

## ВЫВОДЫ

1. Блокада микроциркуляции вокруг очагов воспаления – закономерная защитная реакция организма на повреждение тканей и внедрение в них патогенной микрофлоры.

2. Локальная блокада микроциркуляции препятствует проникновению антибиотиков в очаги воспаления, вследствие чего в них часто не достигается бактерицидный уровень используемых препаратов.

3. Недостаточное проникновение антибактериальных средств в инфекционно-воспалительные очаги способствует формированию устойчивости микрофлоры к этим препаратам.

4. Использование низкомолекулярного гепарина и криоплазменно-антиферментного комплекса в терапии инфекционно-деструктивных заболеваний способствует деблокаде микроциркуляции вокруг очагов поражения и существенно повышает эффективность лечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баркаган З.С. О связи между общетоксическими явлениями и местной воспалительной реакцией при ужалениях перепончатых насекомых // Материалы по патогенезу воспаления и патологии сосудистой проницаемости / Под ред. И.А. Ойвина. – Душанбе, 1954. – Т. 15. – Вып. 2. – С. 23–28.
2. Баркаган З.С. Динамика местной отечно-воспалительной реакции на змеиный яд и влияние на нее специфической противоядной сыворотки // Труды Таджикского мед. ин-та. – 1961. – Т. 44. – Вып. 5. – С. 69–76.
3. Баркаган З.С. Диагностика, клиника и лечение отравлений ядами змей и членистоногих Средней Азии: Дисс. ... д-ра мед. наук. – Барнаул, 1963. – 750 с.
4. Баркаган З.С. Клинико-патогенетический анализ реакций на ужаления восточного шершня // РКН.: Механизм действия зоотоксинов. – Горький, 1977. – Вып. 5 – С. 49–56.
5. Баркаган З.С., Шойхет Я.Н., Роцев И.П. Криоплазменно-антиферментная терапия при инфекционных деструктивных заболеваниях легких // Тер. арх. – 1987. – № 3. – С. 119–122.
6. Баркаган З.С., Шойхет Я.Н. Обоснование, тактика применения и эффективность криоплазменно-антиферментной терапии при сепсисе и инфекционно-деструктивных заболеваниях легких // Гематол. и трансфузиол. – 1989. – № 10. – С. 8–12.
7. Бобоходжаев М.М. Терапевтический эффект комбинированного применения антикоагулянтов и нестероидных противовоспалительных препаратов при асептических воспалительных процессах // Здравоохр. Таджикистана. – 1984. – № 5. – С. 20–23.
8. Бобоходжаев М.М. Комбинированное применение нестероидных противовоспалительных препаратов и антикоагулянтов при экспериментальных процессах: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Челябинск, 1987. – 22 с.
9. Бобоходжаев М.М., Шифрина М.М. Влияние комбинации нестероидных противовоспалительных препаратов и антикоагулянтов на лабораторно-морфологические показатели адьювантного артрита // Докл. АН Таджикской ССР. – 1987. – № 1. – С. 9–11.
10. Шойхет Я.Н., Баркаган З.С., Роцев И.П. и др. Роль деблокирования микроциркуляции в комплексном лечении острых инфекционных деструктивных заболеваний легких // Пробл. ангиологии и патологии гемостаза. – Барнаул, 1986. – С. 74–76.
11. Шойхет Я.Н., Баркаган З.С., Роцев И.П. и др. Восстановление микроциркуляции в лечении острых деструктивных заболеваний легких // Клин. мед. – 1988. – № 3. – С. 51–54.

# # #



Гогин Евгений Евгеньевич – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАМН, научный руководитель по терапии Центральной клинической больницы.

На девятой (LXXII) сессии Общего собрания Российской академии медицинских наук (28–31 марта 2000 г.) **Евгений Евгеньевич ГОГИН** избран членом-корреспондентом РАМН.

Редакционная коллегия журнала поздравляет Евгения Евгеньевича со столь знаменательным событием и желает ему крепкого здоровья, творческого долголетия и новых успехов в клинической работе.

УДК 616-001.28/.29-092

## Сочетанные радиационные поражения человека: новые горизонты изучения молекулярных механизмов патогенеза

Е.Е. Гогин

(Медицинский центр Управления делами Президента Российской Федерации, Москва)

**К**онцепция *острой лучевой болезни* (ОЛБ) отразила приоритет представлений о выраженных различиях радиочувствительности клеток и тканей. При относительно равномерном облучении организма избирательно поражаются постоянно делящиеся клетки костного мозга и наибольшее клиническое значение уже при дозах проникающего излучения 1–6 Гр приобретает *гематологический синдром*, при дозах 4–6 Гр и выше отмечается тяжелое поражение слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (*гастроэнтерологический синдром*) и только при высоких дозах проявляется прямое поражение других органов и тканей.

О *местном радиационном поражении*, *лучевых ожогах* говорят при крайней неравномерности облучения: бета-ожогах кожи, парциальных воздействиях мягких рентгеновских лучей, секторальной геометрии проникающих излучений. Как и при *ожоговой болезни*, развивающейся в результате воздействия термических и химических агентов, поражение организма в этих случаях не может быть сведено к местному процессу. Одновременное и сопряженное по дозам местного и общего облучения радиационное поражение дает интегральный эффект, формируется *сочетанное лучевое поражение*, или *острая лучевая болезнь* от сочетанного облучения. При этом дозозависимость и избирательная радиочувствительность патогенетически и

клинически совмещаются на всех уровнях: целостного организма (острая лучевая болезнь), тканевом (местный ожог, органная дисфункция), клеточном и, что не менее важно, субклеточном – биохимическом и структурно-генетическом (онкогенные последствия).

Углубленный анализ течения болезни у больших групп пострадавших при авариях на ядерных энергетических установках на Северном флоте в 1961 и 1968 гг. позволил впервые сформулировать концепцию *сочетанной лучевой болезни* (СОЛБ) как особой формы радиационного поражения, при которой основное значение приобретает взаимоотношающее влияние острого лучевого гематологического синдрома и радиационных ожогов. Уникальность накопленного в те годы опыта, казалось, отодвигала его “на обочину столбового пути” клинической радиологии. Только после Чернобыльской катастрофы стало очевидным, что именно сочетанные радиационные поражения в их различных вариантах представляют наибольший практический интерес, возникают с наибольшей вероятностью, по крайней мере в условиях мирного времени, и являются самой распространенной формой лучевой травмы. Не меньший интерес вызывают теоретические аспекты проблемы.

В свое время результаты наблюдений за двумя большими группами пострадавших при авариях на

атомных подводных лодках послужили фактологическим материалом для успешной защиты более 10 докторских и многочисленных кандидатских диссертаций (Г.И. Алексеев, Е.Е. Гогин, В.С. Лобзин, Е.В. Ермаков, В.П. Поляков, В.И. Дмитриев, И.М. Суворов, С.И. Титков, Б.А. Бенецкий, В.И. Самцов, А.Г. Покус, А.Ф. Кондратюк, Ф.Т. Порхун и др.), но в связи с секретностью исходных данных получили лишь внутриведомственное распространение. Авария на Чернобыльской АЭС в 1986 г., через 25 лет после аварий на флоте, в полной мере подтвердила выводы, сделанные на основании результатов предшествовавших наблюдений.

Признано, что “большинство (из числа 28) погибших сотрудников Чернобыльской станции не смогло справиться именно с кожными поражениями...” [Воробьев А.И., 1996; Гуськова А.К., Баранов А.Е., Барабанова А.В., 1986, 1989, 1991, 1992, и др.], они умерли в относительно поздние сроки, до которых больные с несовместимыми с жизнью поражениями, вызванными общим проникающим излучением (ОЛБ IV степени), не доживают.

Поучителен опыт проведенных Японо-американским фондом углубленных исследований по изучению медицинских последствий атомных бомбардировок Хиросимы и Нагасаки. До середины 80-х годов, в течение 40 лет после облучения, не находили объяснения регистрировавшимся особенностям его отдаленных последствий: они мало соответствовали расчетным дозам облучения пострадавших (Tentative 1957 Dosimetry, T65D). Только после коррекции доз с использованием нового метода их определения с помощью электронно-парамагнитного резонанса (ЭПР, ESP), модельных испытаний на полигоне в Неваде и компьютеризации всех исходных данных (Dosimetry System 1986 – DS86) удалось учесть дополнительный 50% вклад мягких излучений и установить соответствие расчетных доз и фактических последствий лучевой травмы.

Существует эффективная индивидуальная защита от мягких компонентов излучения. В настоящее время вопрос не в том, применять ли эти средства, а в том, как их сделать наиболее необременительными для лиц, привлекаемых к ликвидации аварии, как обеспечить наилучшие эргономические свойства и совместить с термозащитой и защитой дыхательных путей.

В характеристике сочетанного лучевого поражения важное место занимает оценка временных соотношений в развитии острой лучевой болезни и радиационных ожогов. Как известно, при равномерном общем гамма-облучении организма в дозе 1–6 Гр удалось показать не только четкую дозозависимость гематологических изменений, но также их сопряженность со сроками развития нарушений гемопоэза. Чем тяжелее поражение, тем раньше наступает первичная реакция, короче период относительного благополучия до начала разгара болезни, раньше возникают агранулоцитоз, инфекцион-

ные осложнения, геморрагический синдром.

Повреждение клеток костного мозга можно обнаружить даже при малых дозах облучения, не вызывающих ОЛБ. При дозе же 5 Гр практически у 100% костномозговых клеток, находящихся в состоянии деления, выявляют множественные хромосомные повреждения, вследствие чего эти клетки неспособны воспроизвести потомство. Они погибают. Считают, что при таких дозах в первые дни после облучения в организме распадается до 1 кг радиочувствительных клеток, происходит наводнение организма продуктами клеточного распада. Однако для состояния красной крови прекращение кроветворения на 2–3 нед неопасно: эритроциты не имеют ядра, они радиорезистентны, живут до 4 мес. Анемия развивается только в том случае, если возникают массивные кровотечения. Иное дело – гранулоциты (нейтрофилы, эозинофилы, базофильные лейкоциты): жизнь их коротка, они постоянно расходуются, особенно значительно в очагах воспаления (гной в основном состоит из массы разрушившихся лейкоцитов). В норме имеется достаточный гранулоцитарный резерв. После лучевой травмы запас нейтрофилов расходуется тем быстрее, чем выше дозы облучения.

Изменения количества лимфоцитов и гранулоцитов после лучевой травмы различны. Количество короткоживущих лимфоцитов отчетливо уменьшается в самые ранние сроки, но в составе мононуклеаров имеется пул клеток, характеризующихся большой длительностью жизни, которые переживают период разгара ОЛБ (клетки “иммунологической памяти” живут до 10 лет). Почти исключительно эти лимфоциты определяют остаточный состав лейкоцитов в периферической крови в период агранулоцитоза, а по числу хромосомных aberrаций, возникших в период лучевой травмы в этих долгожителях, еще через много месяцев и даже лет можно судить о поглощенных дозах излучения (биологическая дозиметрия).

Сроки развития гематологических изменений, их зависимость от дозы облучения костного мозга получили логическое объяснение: они определяются длительностью жизни и темпом воспроизведения клеток крови. Труднее понять, почему восстановление кроветворения, прекращающегося тем раньше, чем выше дозы облучения, начинается быстрее при тяжелых повреждениях (за исключением несовместимых с жизнью) и задерживается при более легких: продолжительность агранулоцитоза при дозах 400–600 бэр меньше, чем при дозах 200–400 бэр. Однако этот факт пока не привлекал к себе особого внимания.

Лучевые ожоги, как и острый лучевой синдром, протекают циклично: первичная волна эритемы возникает тем раньше, чем выше доза бета-излучения, поглощенная в биологически активных слоях кожи. Эта волна сменяется скрытым периодом, а затем наступает главная волна ожога. При



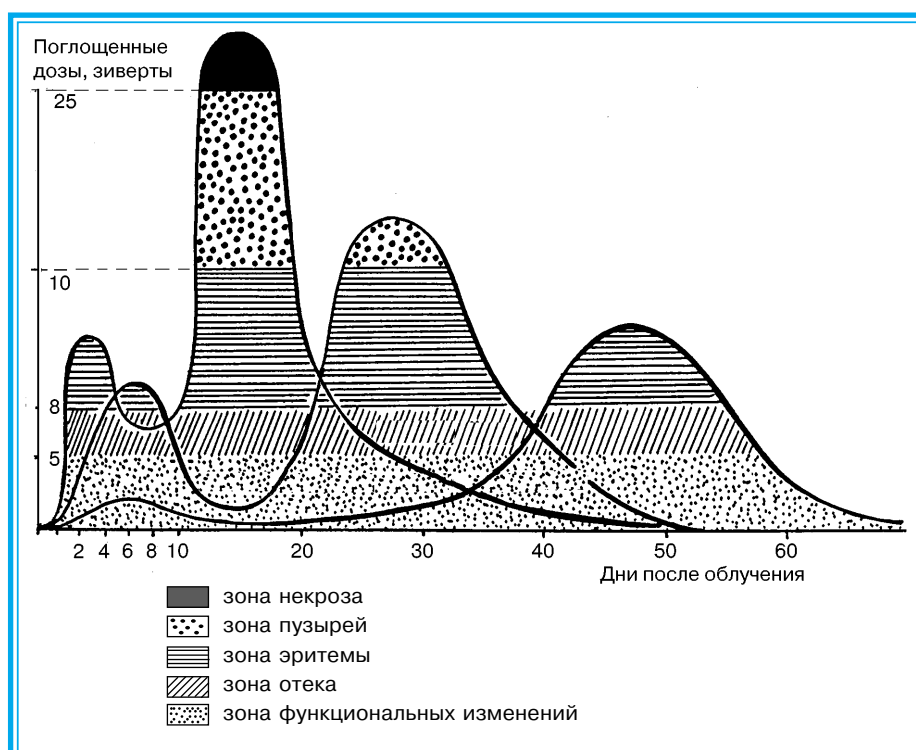


Рис. 1. Развитие во времени острых кожных ожогов, вызванных бета-излучением (лучевой дерматит), при различных поглощенных дозах.

высоких дозах облучения развитие ожога как бы спрессовано во времени и его полный цикл заканчивается раньше, чем при более низких дозах (рис. 1).

В отличие от взрывов атомных бомб и аварий в лабораториях, когда из лучевых факторов поражения основное значение приобретает гамма-нейтронное излучение, при авариях на атомных реакторах не взрыв, а оплавление тепловыделяющих элементов (ТВЭЛ) часто становится причиной радиационной опасности (катастрофа в Виндскейле, аварии на атомных подводных лодках в 1961 и 1968 гг., отчасти Чернобыльская катастрофа). В этих случаях источником ионизирующих излучений являются освободившиеся радионуклиды. Из активной зоны реактора вырываются газо- и паробразные продукты деления, тугоплавкие же элементы остаются внутри реактора. Если принять за 100% выход радиоактивных благородных (инертных) газов (РБГ), то с ними выходит до 50% накопившихся за время работы реактора изотопов йода и около 10% легкоплавкого цезия.

В первые часы после разгерметизации реактора основными составляющими излучения радиоактивной смеси являются многочисленные изотопы криптона и ксенона. Если происходит выброс мощным столбом свободно в атмосферу, отсюда с осадками возвращаются главным образом изотопы йода и цезия. Они крайне неравномерно загрязняют местность с подветренной стороны от зоны аварии. Образуется радиоактивный след, во многом подоб-

ный следу после взрыва атомной бомбы, но со значительно меньшим содержанием стронция и тяжелых металлов. В закрытых же помещениях (аварии на подводных лодках) сложное по характеристикам облучение в атмосфере РБГ — короткоживущих изотопов криптона и ксенона — приводит к сочетанному радиационному поражению, воспроизводящему, с одной стороны, клинику острой лучевой болезни, с другой — распространенный ожог кожи.

Соотношения доз проникающего гамма-излучения и мягкого, главным образом бета-излучения, в первые часы аварии на атомных энергетических установках могут составлять 1:5 или даже 1:10. Эти соотношения получены расчетным путем. На аварийной атомной подводной лодке наш сотрудник

А.И. Иванов приблизительно так же оценил дозу бета-излучения у пострадавших, экранируя дозиметр полотенцем, — по разнице показаний. Расчетные соотношения подтверждены и реальными медицинскими последствиями, наблюдавшимися у пострадавших (табл. 1).

Местный ожог кожи и других тканей существенно отягощает течение острого лучевого синдрома, ухудшает перспективы лечения, нарушает дозозависимую периодичность течения болезни. Тем не менее критерии тяжести ОЛБ, в частности гематологические, применительно к ОЛБ при сочетанном поражении не пересмотрены.

Большой и чрезвычайно ценный опыт помощи пострадавшим от сочетанного облучения накоплен в связи с авариями на атомных подводных лодках. Его считали уникальным и даже казуистическим до тех пор, пока последующие аварии не показали, что именно сочетанное облучение наиболее характерно для массовых поражений людей. В 1961 и 1968 гг. медицинскому обследованию подверглись в общей сложности 74 пострадавших, у которых диагностирована ОЛБ разной степени тяжести, и 211 моряков, перенесших лучевую реакцию (ЛР) или облучение без признаков развития каких-либо нарушений (доклиническая форма), — всего 285 человек (табл. 2).

В клинической картине ОЛБ при сочетанном облучении подводников, как нам пришлось убедиться в 1961 и 1968 гг., немаловажную роль играла выраженность радиационных поражений кожи и

слизистых оболочек. Через 25 лет А.К. Гуськова, А.Е. Баранов, А.В. Барабанова и др. при изучении острых эффектов облучения у подвергшихся сочетанному воздействию радиационных факторов при аварии на Чернобыльской АЭС подтвердили значение внешнего бета-облучения обширных поверхностей тела в развитии у них радиационных поражений. А.И. Воробьев резюмировал: “Большинство погибших сотрудников Чернобыльской станции не

смогло справиться именно с кожными поражениями...” (1996). Дозы внутреннего облучения вследствие ингаляции смеси радионуклидов (РБГ и аэрозоли) были невелики (кроме пришедшихся на ткань щитовидной железы, накопившей изотопы йода) и в острый период болезни признаны у этих пострадавших мало значимыми – они могли составлять от 1 до 3% дозы внешнего облучения.

Радиационные поражения кожи различной степени тяжести, обусловленные непосредственным дей-

ствием ионизирующих излучений, обнаружены у всех больных ОЛБ II–IV степени тяжести, больше чем у половины при ОЛБ I степени и у 25% других облученных на аварийных атомных подводных лодках (табл. 3).

Мы тщательно проследили за развитием кожных изменений, сопоставили их у разных пациентов по всему спектру лучевой травмы – от ОЛБ IV степени до минимальных (от 30 Рад общего гамма-излучения). Особенности развития лучевых ожогов не вполне соответ-

Таблица 1

### Основные синдромы лучевой болезни и местного радиационного поражения и вызывающие их дозы излучения

Клинические проявления	Минимальная доза, Гр
Гематологический синдром: первые признаки цитопении (лейкопения, тромбоцитопения до $100 \cdot 10^9 / л$ на 29–30-е сутки) агранулоцитоз (количество лейкоцитов менее $1 \cdot 10^9 / л$ ), глубокая тромбоцитопения	0,5–1,0 > 2,0
Поражение кожи: эритема (ранняя и поздняя)	80–10,0
сухой радиоэпидермит	10,1–16,0
экссудативный радиоэпидермит	6,2–25,0
язвенно-некротический дерматит	>25,0
Кишечный синдром	8,0–10,0
Язвенно-некротический фарингит	>5,0

Таблица 2

### Число пострадавших, получивших лучевую травму разной степени тяжести в четырех авариях на корабельных ядерных энергетических установках

Год	ОЛБ (степень тяжести)				ЛР и доклинические формы облучения	Всего
	IV	III	II	I		
1961	8	4	4	14	108	138
1968	4	3	3	34	103	147
1979	0	0	2	2	22	26
1985	0	0	1	6	93	100
Итого ...	12	7	10	56	326	411

Таблица 3

### Локализация лучевых ожогов у пострадавших в 1968 г. с легкими поражениями (ОЛБ I степени, ЛР, доклиническая форма сочетанного облучения)

Локализация ожогов	ОЛБ I степени (n=34)	ЛР (n=47)	Доклиническая форма облучения (n=56)	Суммарно у легкопострадавших (n=137)
Лицо	20	30	12	62
Склеры	18	29	8	55
Шея	12	14	6	32
Грудь	9	13	3	25
Руки	4	4	4	12
Уши	5	–	–	5
Ноги	–	3	1	4
Всего ...	20	33	15	68

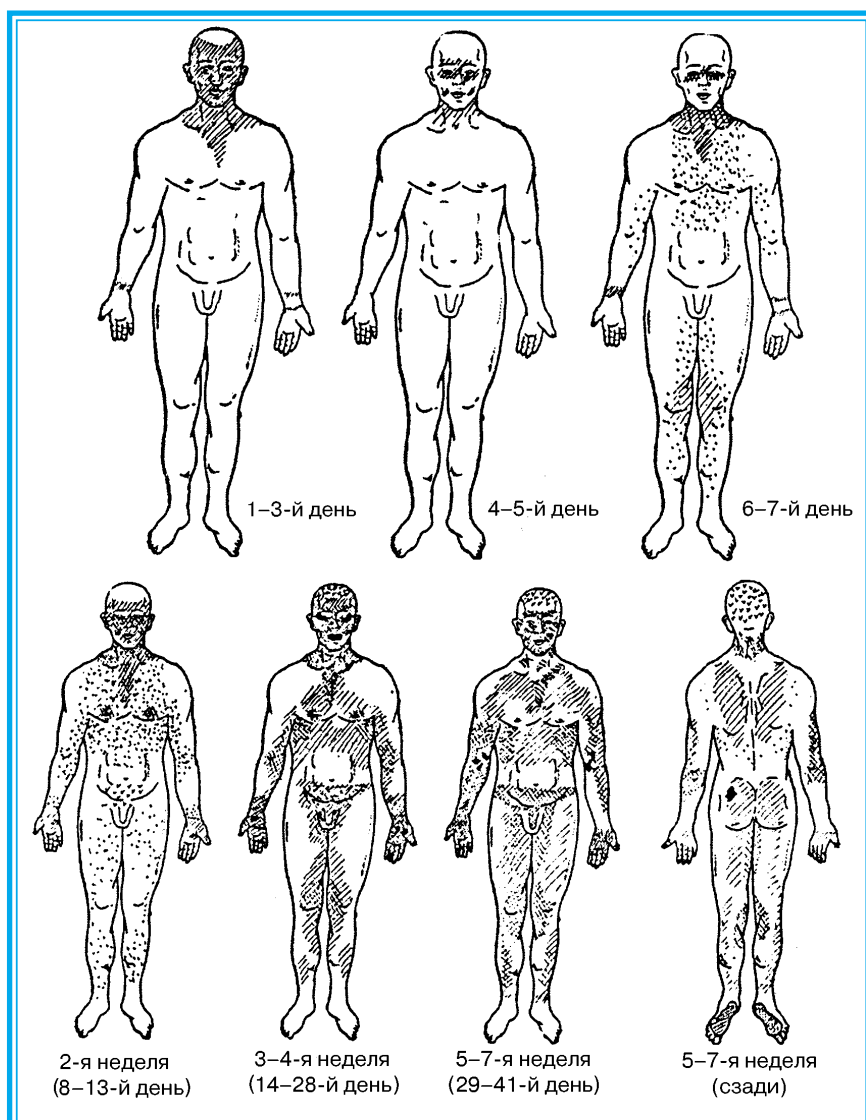


Рис. 2. Развитие во времени субтотального лучевого ожога кожи при СОЛБ (ОЛБ III степени).

1–4-й день – первичная эритема, с начала 2-й недели – последовательное расхождение ожога из наиболее тяжело пораженных зон (открытая кожа, получившая наибольшие дозы в области тонкого эпидермиса) к участкам, частично экранированным одеждой и защищенным толстым слоем ороговевающего эпидермиса. Односторонняя штриховка – гиперемия, эритема; поперечная штриховка – зоны буллезных изменений и поверхностного некроза; пунктирная линия – предожоговая сыпь.

вуют сложившимся представлениям о механизмах развития острых лучевых поражений, поэтому следует привести их более полное описание.

Наиболее ранние проявления местного поражения возникали на открытых поверхностях кожи – на лице и шее, начиная с области орбит, век, переносицы. В дни, когда гиперемия распространялась с лица на шею и открытую часть груди, обследованные напоминали курортников, которые впервые в летнем сезоне провели день на пляже и получили солнечный ожог: как и после инсоляции, зона эритемы строго ограничивалась открытыми участ-

ками кожи. Даже под самой легкой одеждой – рубашкой, майкой, бельем разового пользования – эритема еще отсутствовала. Эффект экранирования проявлялся у пострадавших с исключительной отчетливостью: на коже возникали негативные отпечатки одежды и других предметов (ремешок от часов, многорядная ткань плавок, поясной ремень). Это бесспорно свидетельствует, что кожные изменения вызваны преимущественно очень мягкими компонентами облучения, в основном бета-излучением в атмосфере РБГ.

Наиболее рано эритема возникла у больных ОЛБ IV степени. Уже через 3–6 ч после облучения у них наблюдалась резкая гиперемия кожи лица и шеи, которая затем сохранялась. К концу 1-х суток эритема распространялась на ушные раковины и не исчезала 3–4 сут. Закрытые участки кожи в этот период имели обычную окраску.

У пострадавших с тяжелыми поражениями, у которых к концу 1-го месяца наступила полная эпиляция с временным облысением, на волосистой части черепа ожог кожи отсутствовал, что резко контрастировало с обширным к этому времени ожогом лица, шеи и туловища: волосной покров эффективно защитил кожу от облучения. Таким образом, локализация ожога на голове у пострадавших вследствие воздействия бета-излучения в облаке РБГ принципиально отличалась от локализации ожога, вызванного радиоактивным пеплом, у пострадавших на о. Рангелла в 1957 г.

У пострадавших с легкими поражениями гиперемия лица и других открытых участков кожи возникла в более поздние сроки, чаще на 3–6-е сутки с момента лучевого воздействия. У каждого пациента с эритемой лица и краев век на верхних веках можно было заметить отчетливую полосу светлой необожженной кожи: в момент облучения при открытых глазах эта часть века уходила в складку и была таким образом экранирована (очень наглядный признак).

Локализация и распространение ожогов у всех пострадавших были стереотипными. Рисунок ожо-

га повторялся у каждого из них, отмечалось лишь некоторое смещение по срокам в зависимости от дозы облучения.

В конце 2-й – начале 3-й недели у всех тяжелобольных появились боли в сосках молочных желез, соски заметно набухли и покраснели, а вскоре по краю пигментного пятна стали образовываться ожоговые пузырьки, слившиеся затем воедино. Последующее заживление происходило под струпом.

На смежных участках можно было наблюдать все стадии ожога – от внешне нормальной кожи до максимальных изменений и последовательных стадий обратного развития процесса. В зоне наиболее раннего и тяжелого поражения успевали пройти все стадии развития ожога, кожа очищалась, выглядела как вполне восстановившаяся, а по периферии этой области продолжала распространяться волна эритемы.

Синхронность процесса справа и слева была настолько строгой, что при ежедневном наблюдении очертания продвигавшейся полосы эритемы на обеих руках совпадали с точностью до 1 см и были до мелочей симметричны.

*Распространенность и симметричность процесса, строгая последовательность вовлечения зон с разной толщиной эпидермального слоя кожи (рис. 2) свидетельствуют о многосторонности, 4π-геометрии облучения из окружающего объема воздуха и его относительной равномерности, об отсутствии элемента случайности, который отмечается при загрязнении кожи радионуклидами. Радиометрически полностью подтверждено отсутствие существенного радиоактивного загрязнения одежды, кожи, волос.*

В отличие от ожога, вызванного гамма-излучением, при котором поражаются все глубоко расположенные структуры кисти, ожог, обусловленный бета-излучением, был многосторонним, распространенным, но не сквозным. Он начинался на участках с наиболее нежной кожей – на тыльной поверхности кистей рук, особенно часто в зоне межфаланговых суставов. Затем у пострадавших с тяжелыми поражениями возникали очень сильные боли в кистях, кожа сходила, как перчатка, и на высоте ожога хирурги предлагали в порядке "некротомии" ампутировать кисти обеих рук, исходя из опыта лечения ожогов, вызванных гамма-излучением. Однако кисти оставались жизнеспособными и ожоги заживали без дефектов и рубцов.

Лучевое поражение кожи, обусловленное воздействием бета-излучения в атмосфере РБГ, по существу субтотальное, даже если не на всей площади клинически проявляется эритемой. Однако и у пострадавших с наиболее тяжелыми поражениями, у которых на открытых участках кожи (а отчасти и на прикрытых одеждой частях тела) ожоги протекают в буллезной или некротической форме (ожоги II и III степени тяжести), а по распространенности превышают 80% поверхности тела, сами по се-

бе местные радиационные поражения, вызванные бета-излучением, несмертельны. Основных причин относительно благоприятного течения этих ожогов две. Во-первых, они всегда поверхностные; во-вторых, клинически ожоги проявляются в разное время: к тому сроку, когда ожог возникает на частично экранированных частях тела, на открытых поверхностях уже происходит его обратное развитие. В этом принципиальное отличие данных ожогов от термических, не имеющих четкой границы по глубине и развивающихся сразу на всей пораженной поверхности, а также от гамма-нейтронных ожогов, которые имеют сквозной (по ходу луча) характер. В то же время развитие лучевых ожогов в разгар ОЛБ значительно отягощает их течение, нарушает регенеративные процессы, приводит к активизации инфекции и местным геморрагическим проявлениям. При сочетанной лучевой травме не только ожоги отягощают течение ОЛБ, но и ОЛБ осложняет течение ожогов.

Врач-клиницист, наблюдая закономерности распространения ожога – от зон с тонкой кожей к тем областям, которые имеют мощный ороговевший слой эпидермиса, от открытых участков кожи к прикрытым одеждой из материалов разной плотности и толщины – и фиксируя сроки возникновения главной волны эритемы, а также последующую динамику ожогового процесса, констатирует важнейшую особенность радиационных ожогов – их циклическое дозозависимое развитие, наличие длительного скрытого периода, отделяющего клиническое проявление ожога от одномоментного лучевого воздействия, синхронного с общим воздействием гамма-излучения. При этом он убеждается в том, что у десятков пострадавших на многих участках тела, на которых поглощенные дозы излучения невысоки, ожог проявляется только к концу 2-го месяца после лучевой травмы.

В течение 2 мес после поглощения всей дозы ионизирующего излучения никаких признаков поражения, ни объективных, ни субъективных, не отмечалось, кожа казалась интактной, а в срок, предопределенный течением каких-то скрытых до времени процессов, возникали боли, чувство жжения, эритема – все признаки будто бы только что полученного ожога. Врач не может не задавать вопросы: Какие патогенетические механизмы были запущены в результате ионизирующего облучения? Что обеспечило задержку клинической реализации ожога на столь большой и строго зависящий от дозы облучения срок? Что после этого скрытого периода вызвало весь каскад проявлений ожога?

Врач не может не пытаться связать наблюдаемую у пострадавших симптоматику с существующими в настоящее время представлениями о фундаментальных механизмах, лежащих в основе возникновения клинических реалит. Однако изложение этих предположений вынуждает изменить фор-



му аргументации и перейти от изложения конкретных фактов к сопоставлениям и аналогиям.

**Радиационная патология в аспекте цитогенетики.** Наш соавтор по ряду публикаций А.И. Воробьев четко сформулировал сложившуюся ситуацию: “Лучевая болезнь открыла мир ранее неизвестных явлений”. Радиационные проблемы обострили интерес к процессам, происходящим на молекулярном уровне, поместив их в фокус практических решений.

Внутриклеточный механизм “дальнобойной памяти” о нанесенном ущербе хорошо изучен в онкологии применительно к радиационным и химическим канцерогенным воздействиям. Однако там повреждение является выборочным, стохастическим, оно касается одиночных клеток и утрачивает прямую зависимость от дозы и жесткую привязку ко времени самообнаружения. Задержанный на многие недели ожоговый процесс раскрывает принципиально иные зависимости. Процесс охватывает все клетки определенной специализации, сохраняет строгую дозозависимость и по тяжести, и по продолжительности отсрочки, но, как и онкогенный, он бывает депонированным, проходит пока не изученную внутриклеточную стадию.

Радиационная биология и ее “заказчик” – медицина второй половины XX в., столкнувшись с лучевой патологией, императивно возвращает нас к молекулярной первооснове жизни.

Смена поколений у всех представителей животного мира неизбежно проходит через стадию одной клетки, несущей всю наследственную информацию – сколь ни совершенны и сложны высшие организмы, вся соматическая надстройка отбрасывается. Генофонд к этому времени должен через одноклеточную перемычку “перетечь” в новое бытие. Иными словами, пропасть между одноклеточными организмами и высшими многоклеточными не столь непроходима, как кажется – по крайней мере, в отношении управления базисными процессами жизнеобеспечения и самоидентификации.

В организме человека репродуктивная система отнюдь не жизненно важна: живут же кастраты и давно завершившие свой половой цикл особи. Однако с позиций общебиологических субъект – только мелкое колечко в бесконечной цепи поколений, эфемерный участник эстафеты, обеспечивающий перемешивание в браке и передачу генофонда потомкам.

Давно осознано, что онтогенез повторяет эволюционное развитие рода и вида в филогенезе. Индивидуальное повторение эволюционного развития относится не только и не столько к морфологическому построению, сколько к воспроизведению биохимических, субклеточных и клеточных реакций, к функционально-структурным процессам, закрепленным в генетическом аппарате.

В наборе удивительных “*апериодических кристаллов*” ДНК, изменения в строении которых

происходят лишь в порядке мутаций, закодирована вся технология развития и усложнения жизни, продолжающейся на Земле 2 млрд лет. ДНК – и только они – способны к саморепродукции, сохраняют наследственную информацию и передают ее в процессе транскрипции РНК для трансляции при построении соответствующих белков. Код, связывающий последовательность нуклеотидов в хромосомах с последовательностью аминокислот в белковых молекулах, *одинаков* для всех организмов, будь то бактерии, растения, животные или человек. Он возник единойжды и навсегда, доказывая общность всего живого на Земле.

Со временем рушатся камни, всюду царят законы энтропии. Однако вопреки этому Природа создала механизм не ограниченного временем самовоспроизведения жизни, ее развития, усложнения, совершенствования. Этот механизм обеспечил прогресс от протоамебы до человека и высших растений. Возникла пышная и многообразная биосфера.

Структуры ДНК обладают поразительной стойкостью. В многотрадных останках Николая II, в почти истлевших костях поддавался идентификации каждый из генов в хромосомном аппарате клеток. Еще не угасла надежда воспроизвести динозавров по сохранившимся структурам ДНК. Отдельные фрагменты былых хромосом циркулируют в мире в виде вирусов и способны репродуцироваться, множиться, как только впишутся в родственную им по структуре клетку и получают необходимую метаболическую подпитку.

Как метод электронно-парамагнитного резонанса позволяет через десятки лет обнаруживать дефекты в кристаллической структуре кварца или зубной эмали, так хромосомные aberrации раскрывают повреждение ДНК.

Сгущаясь при каждом новом воплощении до одной клетки, сохраняющей механизм переноса наследственной информации – ДНК-спирали – и безжалостно отбрасывая при этом все персональные соматические накопления, Природа подсказывает, что сущностно и что преходяще, где первопричина, откуда тянется бесконечная цепь последующих воспроизведений клеток и организмов. Структура макромолекул ДНК определяет все свойства белковых молекул, нарабатываемых соматическими клетками многоклеточного организма.

В процессе возобновления сомы каждая делящаяся клетка получает и сохраняет весь набор хромосом и программу поведения в предназначенном ей окружении. В определенном смысле организм и высших растений, и животных – это симбиоз функционально взаимозависимых дифференцированных клеток, “государство клеток” по Р. Вихрову. Человек – не исключение из этой удивительной преемственной эволюционной цепи, множество процессов в его организме запрограммировано и решается на клеточном уровне.



За 60 лет жизни человек получает до 10 бэр естественного (“фонового”) облучения. Эволюция не могла не использовать этот фактор в свою пользу, не могла не обезопасить такой уровень ионизирующих воздействий надежными механизмами. Произошло это, конечно, не на высших ступенях эволюционного развития. В разной степени защита от повреждения генетического аппарата и одновременно механизм его дозированной изменчивости – мутаций свойственны всем живым существам, начиная с простейших. Это безусловный аргумент, во-первых, в пользу того, что защитные механизмы следует искать на субклеточном уровне, используя опыт молекулярной биологии и генетики; во-вторых, в пользу пороговой концепции радиационной патологии.

Наилучшим образом изучены патологические процессы, вызываемые радиационной травмой, в костномозговом кроветворении. А.И. Воробьев в 1996 г. писал “... среди родоначальных кроветворных клеток есть такие, которые не делятся очень долго после облучения. Они заштопывают нарушения в своих хромосомах (такой механизм известен) в течение нескольких недель, а потом, восстановив наследственный аппарат, вступают в деление и начинают кроветворение”. Доказано, что существует механизм восстановления структуры генов при не слишком грубых повреждениях: специальные ферменты (ДНК-редуктаза и другие) восстанавливают пострадавшую макромолекулу ДНК. Поврежденная, но не разрушенная клетка сохраняет еще шансы на выживание и восстановление, но часто только ценою прекращения функции. В иных случаях это достигается впадением клетки в состояние крайней эгоистичности (*selfish*) или гибернации (*hibernation* – зимняя спячка).

Высокая радиочувствительность постоянно делящихся клеток по сравнению с клетками-долгожителями вряд ли зависит от существенно большего

их повреждения ионизирующими излучениями. Но у них не остается времени для восстановления структур генетического аппарата, они погибают в митозе. В такой же мере поврежденные ДНК покоящихся клеток способны восстанавливаться, клетки выживают. Множество отдельных актов самореставрации определяет возможности восстановления гемопоэза и сроки выхода из агранулоцитоза.

Регулярно делящиеся клетки обеспечивают у здорового человека нормальную функцию слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, эндотелия сосудов, ростковых слоев кожи. Как и другие делящиеся клетки – пролиферирующие и опухолевые – эти клетки и образуемые ими пласты и структуры отличаются высокой радиочувствительностью. Многое установленное применительно к гемопоэтическим росткам может быть по аналогии отнесено и к ним.

Не может быть сомнений, что позднее развитие лучевых ожогов – не остаточный дефект, а до поры отложенный процесс. Он зафиксирован, сохранен и строго дозозависимо возвращается к клинической реальности местными механизмами. Это автономный, сугубо периферический синдром, заложенный в момент повреждения в программу клеток и лишь вторично вовлекающий интегрирующие системы организма.

Таким образом, прослеженный на больших группах пострадавших от сочетанного облучения радиационный дерматит наглядно раскрывает некий универсальный биологический феномен – преобразование состояния и программы последующего поведения клеток. По механизмам реализации этот синдром занимает как бы промежуточное положение между острыми лучевыми реакциями и онкогенным эффектом ионизирующих излучений. Защита от такого рода повреждения обширных слоев клеток приобретает несомненно большое, но еще не поддающееся уточненной оценке значение.

# # #

# Вентиляторассоциированная пневмония: критерии диагностики, прогноз, эмпирическая антибактериальная терапия

А.И. Синопальников, Ю.К. Дмитриев

(Государственный институт усовершенствования врачей Министерства обороны РФ,  
Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко)

**В**ентиляторассоциированная пневмония (ВАП), т.е. пневмония, развившаяся у больных, находящихся на механической вентиляции, является наиболее распространенной из нозокомиальных инфекций, возникающих в отделениях интенсивной терапии (ОИТ). Согласно результатам современных эпидемиологических исследований, частота ВАП среди интубированных пациентов колеблется от 9 до 68% (в среднем 35–45%), а летальность составляет 33–71% (атрибутивная летальность 27–30%) [5, 18].

У "истоков" ВАП лежат многочисленные predisposing факторы: исходно тяжелое состояние пациентов, обусловленное основным заболеванием/патологическим состоянием (черепно-мозговая травма, хроническая обструктивная болезнь легких, полиорганная недостаточность, артериальная гипотензия и др.), аспирация желудочного содержимого, профилактический прием блокаторов H<sub>2</sub>-рецепторов, предшествующая антибактериальная терапия и т.д. [8, 13]. Однако, пожалуй, одним из основных патогенетических факторов развития ВАП является длительность механической вентиляции, о чем свидетельствует тот факт, что частота возникновения пневмонии у интубированных пациентов в 6–20 раз выше, чем у неинтубированных больных [6, 26]. Очевидно, что при прочих равных условиях вероятность развития ВАП тем выше, чем продолжительнее период интубации и механической вентиляции. Однако наиболее демонстративно справедливость этого тезиса подтверждается при развитии заболевания в первые 5–7 дней пребывания в ОИТ. Парадоксально, но с каждым последующим днем проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ) риск развития ВАП снижается. В связи с этим уместно сослаться на данные D.J. Cook и соавт. [8], обследовавших 1014 интубированных пациентов, у 177 (17,5%) из которых в разные сроки проведения механической вентиляции развилась ВАП. При этом средняя продолжительность механической вентиляции до появления первых клинико-лабораторных и рентгеноло-

гических признаков пневмонии составила 9 дней, но если в первые 5 дней ИВЛ риск развития ВАП составлял 3,3% ежедневно, то в интервале с 5-го по 10-й день ИВЛ он снижался до 2,3%, а с 10-го по 15-й день – до 1,3%.

Как уже отмечалось, частота развития ВАП варьирует в широких пределах – от 9 до 60% и более. Столь значительные различия объясняются не только отсутствием строго унифицированных диагностических критериев заболевания, но и различиями в применяемых программах профилактики ВАП: соблюдение правил гигиены медперсоналом, периодичность замены фрагментов вентиляционного контура, корректное энтеральное питание, положение в кровати, профилактика стресс-язв желудка, орофарингеальная и гастроинтестинальная де-контаминация [4].

Все исследователи, изучающие различные аспекты проблемы ВАП (идет ли речь об эпидемиологии, патофизиологии заболевания, факторах риска, лечении, оценке прогноза и т.д.), сталкиваются с одной и той же проблемой – объективными трудностями в диагностике пневмонии. С формальной точки зрения, диагностировать очаговую инфекцию нижних дыхательных путей у вентилируемого пациента можно, основываясь на учете таких признаков, как лейкоцитоз, лихорадка, гнойный характер трахеобронхиальной секреции, рентгенологическая визуализация инфильтративных изменений в легких. Однако очевидно, что указанные признаки, характеризующиеся ограниченной чувствительностью и специфичностью, не являются патогномоничными для ВАП и могут объясняться наличием разнообразных заболеваний/патологических состояний, послуживших поводом для помещения больного в ОИТ [12]. Так, в частности, рентгенологически обнаруженные очагово-инфильтративные "пневмонические" изменения в действительности могут оказаться проявлением инфаркта легкого, ателектаза, отека легких и т.д. [21]. Следует отметить также ограниченную диагностическую ценность рентгенографии органов грудной клетки в ви-

зуализации инфильтративных изменений в легких у интубированных больных. Так, согласно данным I. Beudon и соавт. [3], при проведении компьютерной томографии органов грудной клетки удалось выявить свежие очагово-инфильтративные изменения в легких у 26% больных, у которых при рентгенологическом исследовании они не были обнаружены.

Пожалуй, наиболее яркой иллюстрацией подобных диагностических затруднений явились результаты исследования, проведенного J.-Y. Fagon и соавт. (1988). Авторы, используя методику фибро-бронхоскопической “защищенной” браш-биопсии, смогли микробиологически документировать инфекцию нижних дыхательных путей менее чем у половины из 147 обследованных интубированных больных с клинически диагностированной ВАП (лихорадка, лейкоцитоз, гнойный характер бронхиальной секреции, инфильтрация легочной ткани).

В настоящее время не вызывает сомнений необходимость использовать при диагностике ВАП наряду с клинико-рентгенологическим микробиологический подход [11, 14]. В рамках микробиологической диагностики с равным успехом могут быть применены такие методы количественной оценки микробной обсемененности нижних дыхательных путей, как “защищенная” браш-биопсия, бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ), мини-БАЛ. К ним, очевидно, можно отнести и количественную эндотрахеальную аспирацию [25]. Однако оценить истинное значение указанных инвазивных и неинвазивных методов количественной оценки микробной обсемененности дыхательных путей представляется затруднительным, поскольку в диагностике ВАП отсутствует приемлемый “золотой стандарт”. При этом исследователи используют различные референс-методы “корректной” диагностики заболевания, включая “ответ” на проводимую антибактериальную терапию, результаты прижизненного гистологического исследования или вскрытия с выделением культуры возбудителя [2]. В общем виде данные о чувствительности и специфичности различных методов микробиологической диагностики у больных с клинико-рентгенологическими признаками ВАП представлены в табл. 1.

Признавая известные ограничения в использовании клинических и микробиологических критериев ВАП, ряд авторов предлагают унифицированный комплексный подход к диагностике заболевания. Так, в частности, эксперты American College of Chest Physicians [22] рекомендуют учитывать такие признаки, как появление новых или прогрессирование очагово-инфильтративных изменений в легких в сочетании, по крайней мере, с одним из следующих: 1) рентгенологические симптомы абсцедирования (деструкция на месте существовавшей легочной инфильтрации); 2) гистологические признаки пневмонии (по результатам прижизненной биопсии легкого); 3) выделение культуры возбудителя из плевральной жидкости или крови, или в сочетании, по крайней мере, с двумя из следующих: 1) лихорадка (температура тела выше 38,3°C); 2) лейкоцитоз (количество лейкоцитов более  $10 \cdot 10^9$ /л); 3) гнойный характер трахеобронхиальной секреции.

Приемлемой признают также балльную оценку клинических признаков легочной инфекции (Clinical Pulmonary Infection Score – CPIS) в сочетании с учетом эффективности проводимой антибактериальной терапии, исключением иной причины лихорадочного состояния, результатов прижизненного гистологического исследования или вскрытия, а также результатов микробиологической диагностики – количественной эндотрахеальной аспирации, “защищенной” браш-биопсии или БАЛ (табл. 2) [5, 13].

К факторам, обуславливающим неблагоприятный исход ВАП, относятся возраст более 50 лет, тяжелое состояние больного (оцениваемое в баллах по стандартизованным шкалам APACHE II, SAPS и др.), неадекватная антибактериальная терапия\*, применение блокаторов  $H_2$ -рецепторов, низкое соотношение  $PaO_2/FiO_2$  и др. Однако только пожилой возраст и неадекватную антибактери-

\* Понятие “неадекватная антибактериальная терапия” объединяет случаи клинически неудачной антибактериальной терапии, позднего назначения адекватной антибактериальной терапии или антибиотиков, к которым идентифицируемые возбудители резистентны [17].

Таблица 1

### Чувствительность и специфичность количественных методов микробиологической диагностики ВАП\*

Методы	Диагностическое значение, КОЕ/мл	Чувствительность, %	Специфичность, %
Количественная эндотрахеальная аспирация	$10^5$ – $10^6$	67–91	92–59
“Защищенная” браш-биопсия	$\geq 10^3$	64–100	95–60
БАЛ	$\geq 10^4$	72–100	100–69
“Защищенный” БАЛ	$\geq 10^4$	82–92	97–83

\* Адаптировано из: Griffin J.J., Meduri G.U. New approaches in the diagnosis of nosocomial pneumonia // Med. Clin. North. Amer. – 1994. – Vol. 78. – P. 1091–1112.

Таблица 2

## Критерии диагностики ВАП

а. Клинические признаки легочной инфекции (CPIS)		
Параметры	Значения	Баллы
Температура тела (°С)	36,5–38,4	0
	38,5– 39,0	1
	<36,0 или > 39,0	2
Количество лейкоцитов (×1000/мл)	4–11	0
	11–17	1
	> 17	2
Гнойный характер трахеобронхиальной секрети	+/-	0
	+	1
	++	2
РаО <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> (отношение в кПа)	> 33	0
	< 33	2
Рентгенологические признаки инфильтрации	Отсутствует	0
	Неоднородная	1
	Гомогенная	2
б. Эффективность антибактериальной терапии		
в. Отсутствие иной причины системного воспаления		
г. Морфологические признаки пневмонии		
д. Микробиологическая диагностика: количественная эндотрахеальная аспирация, "защищенная" браш-биопсия или БАЛ		

Примечание. При CPIS >8+≥1 (б-г) или CPIS ≥6+ ≥2 (б-г) вероятность ВАП высока. В случае отсутствия очагово-инфильтративных изменений в легких диагноз ВАП исключен.

альную терапию рассматривают как независимые факторы риска фатального исхода заболевания, причем наибольшее значение имеет последний [20].

В настоящее время имеются многочисленные доказательства зависимости прогноза ВАП от выбора эмпирической антибактериальной терапии [18], причем при проведении неадекватных лечебных мероприятий значительно увеличиваются показатели летальности и атрибутивной летальности. Примечательно, что наиболее часто неадекватные действия проводят в отношении основных возбудителей ВАП: *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. и *Staphylococcus aureus* (табл. 3). Еще одним важным итогом проведенных исследований явилось установление того факта, что у пациентов, получавших неадекватное начальное лечение (с учетом результатов микробиологического исследования БАЛ или "защищенной" браш-биопсии), в дальнейшем сохранялся повышенный риск смертельного исхода, несмотря на коррекцию антибактериальной терапии (см. рисунок). Это обстоятельство свидетельствует о первоначальном значении правильного выбора эмпирической терапии с первых часов заболевания, выбора, способного оптимизировать прогноз и нередко позволяющего спасти жизнь больных ВАП.

Обращаясь к вопросам эмпирической антибактериальной терапии ВАП, попытаемся выде-

Таблица 3

## Зависимость летальности среди больных ВАП от эмпирической антибактериальной терапии

Показатель	F.Alvarez-Lerma [1]	M.H. Kollef, S. Ward [16]	C.M. Luna и соавт. [19]	J. Rello и соавт. [24]
Микробиологическая диагностика	Эндотрахеальные аспираты, гемокультура, плевральная жидкость, БАЛ или "защищенная" браш-биопсия	Мини-БАЛ	БАЛ	Гемокультура, плевральная жидкость, БАЛ или "защищенная" браш-биопсия
Число больных	430	60	65	100
Больные, получавшие неадекватную терапию	146 (34%)	44 (73%)	34 (52%)	27 (27%)
Летальность (%) среди больных, получавших адекватную/неадекватную терапию	16,2 / 24,7* p<0,039	17,7/42,0* p<0,001	37,5/91,2** p<0,001	15,6/37,0* p<0,05
Возбудители (%), ассоциированные с неадекватной терапией				
<i>P. aeruginosa</i>	43,8	43,2	20,6	74,1
<i>S. aureus</i>	20,6	27,3***	73,5****	11,1*****
<i>Acinetobacter</i> spp.	19,2	6,8	38,2	0

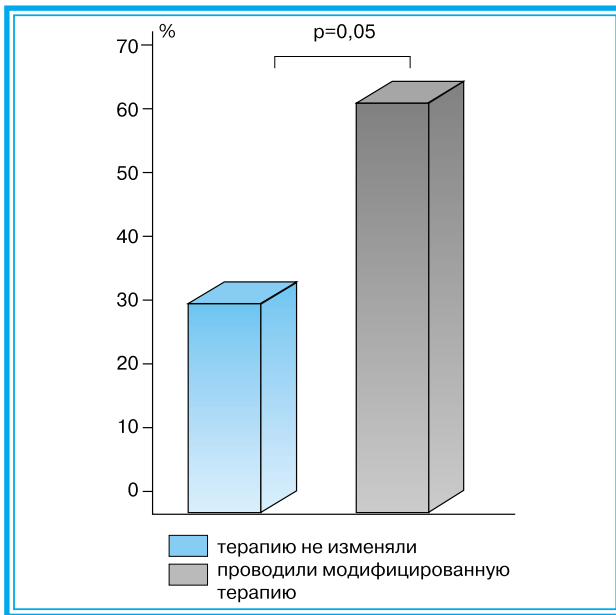
\* Атрибутивная летальность.

\*\* Общая летальность.

\*\*\* Все штаммы резистентны к метициллину.

\*\*\*\* Большинство штаммов резистентны к метициллину.

\*\*\*\*\* Один из трех штаммов резистентен к метициллину.



Госпитальная летальность (%) в группах больных ВАП, которым проводили или не проводили модифицированную эмпирическую антибактериальную терапию с учетом результатов микробиологических исследований мини-БАЛ и определения чувствительности возбудителей (адаптировано из: *Kollef M.H. Ventilator-associated pneumonia: the importance of initial empiric antibiotic selection // Infect. Med. – 2000. – Vol. 17. – P. 278–283.*)

лить ключевые. В их числе, очевидно, должны быть следующие:

- Какие антибиотики предпочтительнее использовать?
- Что лучше: монотерапия или комбинированное лечение?

Для того чтобы ответить на первый вопрос, следует определить основополагающие факторы выбора адекватной терапии. Это в первую очередь знание потенциальных возбудителей ВАП и их чувствительности, в том числе в конкретном лечебном учреждении. Большое влияние на предполагаемую

этиологию заболевания оказывают сроки пребывания в ОИТ и продолжительность механической вентиляции, а также предшествовавшее развитию ВАП назначение антибиотиков. Спектр возбудителей ВАП имеет известные региональные отличия, а также зависит от наличия сопутствующих заболеваний/патологических состояний и предшествовавшей антибактериальной терапии/профилактики [15]. При этом у интубированных больных этиология инфекций нижних дыхательных путей и пневмонии в частности в определенном смысле предсказуема (табл. 4). Из бактериальных возбудителей преобладают грамотрицательные микроорганизмы: синегнойная палочка, ацинетобактер, представители семейства *Enterobacteriaceae* (*Serratia marcescens*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Proteus* spp., *Citrobacter freundii*), значительно реже отмечаются *H. influenzae*. Среди грамположительные кокков в развитии ВАП особое место занимает золотистый стафилококк, по этиологической роли значительно превосходящий *S. pneumoniae*.

Вместе с тем длительная интубация, предшествовавшая развитию ВАП, а также проводимая антибактериальная терапия/профилактика способны существенным образом модифицировать этиологию заболевания (табл. 5). Так, например, раннее начало ВАП (в первые 7 дней осуществления механической вентиляции) у больных, которым не проводили антибактериальную терапию, ассоциируется, как правило, с пневмококком, *H. influenzae*, возбудителями семейства *Enterobacteriaceae* с естественным уровнем резистентности, а также метициллиночувствительным *S. aureus*. У больных с ранней ВАП, развившейся на фоне предшествовавшей антибактериальной терапии, возрастает роль неферментирующих грамотрицательных микроорганизмов. Однако наиболее проблемным предстает спектр возбудителей поздней ВАП, возникшей на фоне антибактериальной терапии: мультирезистентные штаммы *P. aeruginosa* и *Acinetobacter* spp., а также метициллинорезистентный *S. aureus*.

С учетом рассмотренных закономерностей в случаях раннего развития ВАП до установления этиологического диагноза препаратами выбора в рамках эмпирической терапии могут быть парентерально вводимые цефалоспорины III поколения без антисинегнойной активности (цефотаксим или цефтриаксон) или ингибиторозащищенные пенициллины. Учитывая же большую роль синегнойной палочки и других «неферментирующих» микроорганизмов в развитии поздних ВАП, в данной клинической ситуации необходимо использовать антибиотики и их комбинации, обеспечивающие

Таблица 4

## Частота (%) выявления возбудителей ВАП

Возбудители	J. Rello и соавт. [23]	A. Torres и соавт. [26]	J.-Y. Fagon и соавт. [10]
<b>Грамположительные</b>			
<i>S. aureus</i>	24,7	8,6	20,2
<i>S. pneumoniae</i>	4,4	–	3,5
<b>Грамотрицательные</b>			
<i>P. aeruginosa</i>	21,2	21,7	19,0
<i>Acinetobacter</i> spp.	3,5	39,1	9,5
<i>Enterobacteriaceae</i>	10,5	8,6	16,5
<i>H. influenzae</i>	17,6	–	5,9
<b>Анаэробы</b>	3,5	–	4,1
<b>Грибы</b>	3,5	4,3	–



Таблица 5

**Частота выявления возбудителей ВАП в зависимости от длительности механической вентиляции и предшествовавшей антибактериальной терапии\***

Возбудители	ИВЛ <7 дней		ИВЛ >7 дней	
	АнТ(-)	АнТ(+)	АнТ(-)	АнТ(+)
<i>P. aeruginosa</i>	–	19	6	21
<i>Acinetobacter</i> spp.	–	5	3	12
<i>Enterobacteriaceae</i>	18	19	22	11
<i>H. influenzae</i>	19	10	3	2
MRSA	–	5	3	20
MSSA	14	–	22	4
<i>S. pneumoniae</i>	9	–	–	–

\* Адаптировано из: Trouillet J.L., Vuagnat A., Joly-Guillou M.L. et al. Pneumonies nosocomiales chez le malade ventilé artificiellement // Rea. Med. Urg. – 1995. – Vol. 4. – P. 703.

Условные обозначения. АнТ – антибактериальная терапия, MRSA – метициллинорезистентный штамм *S. aureus*, MSSA – метициллинчувствительный штамм *S. aureus*.

Таблица 6

**Эмпирическая антибактериальная терапия ВАП**

Основные возбудители	Рекомендуемые антибиотики
<b>Р а н н я я В А П</b>	
<i>H. influenzae</i> , грамотрицательные аэробы кишечной группы ( <i>Enterobacter</i> spp., <i>Klebsiella</i> spp., <i>Serratia</i> spp., <i>E. coli</i> , <i>Proteus</i> spp.), метициллинчувствительный <i>S. aureus</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>Legionella</i> spp. (редко)	<b>Монотерапия</b>
	Цефалоспорины III поколения (цефотаксим или цефтриаксон) или ингибиторозащищенные пенициллины (ампициллин/сульбактам, тикарциллин/клавуланат, пиперацillin/тазобактам) или фторхинолоны (левофлоксацин**, тровафлоксацин**)
<b>П о з д н я я В А П</b>	
<i>P. aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter</i> spp., грамотрицательные аэробы кишечной группы (см. выше), MRSA	<b>Комбинированная терапия</b>
	Антисинегнойные пенициллины (пиперацillin и др.) или ингибиторозащищенные пенициллины (тикарциллин/клавуланат или пиперацillin/тазобактам) или антисинегнойные цефалоспорины (цефтазидим или цефепим) или карбапенемы (имипенем/циластатин) + аминогликозиды или фторхинолоны (ципрофлоксацин или тровафлоксацин**) + / – ванкомицин

\* Адаптировано из: Carter A.B., Hornick D.B. Therapy for ventilator-associated pneumonia // Clin. Chest. Med. – 1999. – Vol. 20. – P. 681–693.

\*\* Фторхинолоны с антипневмококковой активностью в России не зарегистрированы.

максимально широкий спектр антибактериальной активности, в том числе в отношении псевдомонад (табл. 6).

Более детально сформулирована программа антибактериальной терапии в национальных рекомендациях, разработанных французскими учеными, единственных на сегодняшний день, посвященных подходам к диагностике и лечению ВАП (табл. 7). Оптимальным вариантом при ранней "непредлеченной" ВАП французские эксперты также считают назначение цефалоспоринов II–III поколения или ингибиторозащищенных пенициллинов. В случаях ранней "предлеченной" или поздней "непредлеченной" ВАП преимущество имеют препараты с доказанной антисинегнойной активностью (цефтазидим, цефепим, имипенем/циластатин), при этом допускается монотерапия. При развитии поздней "предлеченной" ВАП рекомендуется "двойное" антисинегнойное покрытие – имипенем/циластатин в сочетании с аминогликозидами или ципрофлоксацином и, нередко, с ванкомицином (в связи с риском развития метициллинорезистентной стафилококковой инфекции).

С учетом современных тенденций антибактериальной терапии ВАП (так называемая деэскалационная терапия) следовало бы признать известные преимущества монотерапии по сравнению с комбинированным лечением данного заболевания. Очевидно, что комбинации антибиотиков более токсичны (аминогликозиды), менее экономичны, сложнее в применении; в настоящее время стали доступны антибиотики широкого спектра действия (карбапенемы, цефалоспорины IV поколения); имеются свидетельства сопоставимости клинической и микробиологической эффективности монотерапии и комбинированной терапии ВАП [Demey H., 1998]. Однако справедливости ради следует отметить, что в большинстве из проведенных к настоящему времени сравнительных исследований по оценке клинической/микробиологической эффективности различных режимов антибиотикотерапии ВАП

Таблица 7

**Эмпирическая антибактериальная терапия ВАП: национальные рекомендации французских ученых\***

Характеристика ВАП	Рекомендуемые антибиотики
Ранняя ВАП/ АнТ(-)	Ингибиторозащищенные пенициллины или цефалоспорины II–III поколения
Ранняя ВАП/ АнТ(+) Поздняя ВАП/ АнТ(-)	Цефтазидим или цефепим или имипенем/циластатин
Поздняя ВАП/ АнТ(+)	Аминогликозиды или цiproфлоксацин + имипенем/циластатин + ванкомицин

\* Адаптировано из: *Mandell L.A., Campbell G.D. Nosocomial pneumoniae guidelines. An international perspective // Chest. – 1998. – Vol. 113. – P. 188S–193S.*

чаях точно установленной синегнойной, клебсиеллезной или ацинетобактерной этиологии ВАП комбинированное лечение (антисинегнойные бета-лактамы + аминогликозиды) имело преимущества перед монотерапией [7].

Очевидно, что приведенные выше рекомендации относительно проведения инициальной эмпирической антибактериальной терапии ВАП имеют ориентировочный, в определенном смысле условный характер, поскольку только знание локальной эпидемиологии и резистентности нозокомиальных инфекций в ОИТ способно приблизить нас к созданию приемлемых стандартов лечения этого тяжелого заболевания. В этом смысле, безусловно, прав М. Kollef (1999), один из авторитетнейших экспертов в области нозокомиальных респираторных инфекций: “В настоящее время затруднительно определиться в выборе наиболее эффективной эмпирической антибактериальной терапии в случаях предполагаемой ВАП”.

диагностика заболевания строилась с учетом результатов микробиологических исследований мокроты/трахеального аспирата, а не мини-БАЛ или “защищенной” браш-биопсии. Помимо этого, в слу-

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Alvarez-Lerma F.* Modification of empiric antibiotic treatment in patients with pneumonia acquired in intensive care unit: ICU-Acquired Pneumonia Study Group // *Intensive Care Med.* – 1996. – Vol. 22. – P. 387–394.
2. *Baker A.M., Bowton D.L., Haponik E.F.* Decision making in nosocomial pneumonia: an analytic approach to the interpretation of quantitative bronchoscopic cultures // *Chest.* – 1995. – Vol. 107. – P. 85–95.
3. *Beydon I., Saada M., Liu N.* et al. Can portable chest x-ray examination accurately diagnose lung consolidation after major surgery? A comparison with computed tomography scan // *Chest.* – 1992. – Vol. 102. – P. 1698–1703.
4. *Bonten M.J.* Controversies on diagnosis and prevention of ventilator-associated pneumonia // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* – 1998. – Vol. 34. – P. 199–204.
5. *Bowton D.L.* Nosocomial pneumoniae in the ICU – year 2000 and beyond // *Chest.* – 1999. – Vol. 115. – P. 1–7.
6. *Celis R.A., Torres A., Gatell J.M.* et al. Nosocomial pneumonia: a multivariate analysis of risk and prognosis // *Chest.* – 1988. – Vol. 93. – P. 318–324.
7. *Chastre J., Trouillet J.-L.* Nosocomial pneumonia: guidelines for initial management and empirical treatment // *Eur. Respir. Mon.* – 1997. – Vol. 3. – P. 101–117.
8. *Cook D.J., Walter S.D., Cook R.J.* et al. Incidence of and risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients // *Ann. Intern. Med.* – 1998. – Vol. 129. – P. 433–440.
9. *Fagon J.-Y., Chastre J., Hance A.J.* et al. Detection of nosocomial lung infection in ventilated patients: use of a protected specimen brush and quantitative culture techniques in 147 patients // *Amer. Rev. Resp. Dis.* – 1988. – Vol. 138. – P. 110–116.
10. *Fagon J.-Y., Chastre J., Domart Y.* et al. Nosocomial pneumonia in patients receiving continuous mechanical ventilation // *Amer. Rev. Resp. Dis.* – 1989. – Vol. 139. – P. 871–874.
11. *Fagon J.-Y., Chastre J., Wolff M.* et al. Invasive and noninvasive strategies for management of suspected ventilator-associated pneumonia. A randomized trial // *Ann. Intern. Med.* – 2000. – Vol. 132. – P. 621–630.
12. *Gallego M., Rello J.* Diagnostic testing for ventilator-associated pneumonia // *Clin. Chest Med.* – 1999. – Vol. 20. – P. 671–679.
13. *Garrard C.S., A'Court C.D.* The diagnosis of pneumonia in the critically ill // *Chest.* – 1995. – Vol. 108. – P. 17S–25S.
14. *Heyland D.K., Cook D.J., Marshall J.* et al. The clinical utility of invasive diagnostic techniques in the setting of ventilator-associated pneumonia. Canadian Critical Care Trials Group // *Chest.* – 1999. – Vol. 115. – P. 1076–1084.
15. *Hospital-acquired pneumonia in adults: diagnosis, assessment of severity, initial antimicrobial therapy, and preventive strategies. A consensus statement, American Thoracic Society // Amer. J. Resp. Crit. Care. Med.* – 1995. – Vol. 153. – P. 1711–1725.
16. *Kollef M.H., Ward S.* The influence of mini-BAL cultures on patient outcomes: implications for the antibiotic management of ventilator-associated pneumonia // *Chest.* – 1998. – Vol. 113. – P. 412–420.
17. *Kollef M.H., Sherman G., Ward S.* et al. Inadequate antimicrobial treatment of infections. A risk factor for hospital mortality among critically ill patients // *Chest.* – 1999. – Vol. 115. – P. 462–474.
18. *Kollef M.H.* Ventilator-associated pneumonia: the importance of initial empiric antibiotic selection // *Infect. Med.* – 2000. – Vol. 17. – P. 278–283.
19. *Luna C.M., Vujacich P., Niederman M.S.* et al. Impact

- of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia // *Chest*. – 1997. – Vol. 111. – P. 676–685.
20. *Luna C.M., Videla A., Mattera J.* et al. Blood cultures have limited value in predicting severity of illness and as a diagnostic tool in ventilator-associated pneumonia // *Chest*. – 1999. – Vol. 116. – P. 1075–1084.
21. *Meduri G.U., Mauldin G.L., Wunderink R.G.* et al. Causes of fever and pulmonary densities in patients with clinical manifestations of ventilator-associated pneumonia // *Chest*. – 1994. – Vol. 106. – P. 221–235.
22. *Pingleton S.K., Fagon J.Y., Leeper K.V., Jr.* Patient selection for clinical investigation of ventilator-associated pneumonia: criteria for evaluating diagnostic techniques // *Chest*. – 1992. – Vol. 102. – P. 553S–556S.
23. *Rello J., Ausina V., Ricart M.* et al. Impact of previous antimicrobial therapy on the etiology and outcome of ventilator-associated pneumonia // *Chest*. – 1993. – Vol. 104. – P. 1230–1235.
24. *Rello J., Gallego M., Mariscal D.* et al. The value of routine microbial investigation in ventilator-associated pneumonia // *Amer. J. Resp. Crit. Care. Med.* – 1997. – Vol. 156. – P. 196–200.
25. *Sanchez N.J., Torres A., Garcia C.F.* et al. Impact of invasive and noninvasive quantitative culture sampling on outcome of ventilator-associated pneumonia : a pilot study // *Amer. J. Resp. Crit. Care. Med.* – 1998. – Vol. 157. – P. 371–376.
26. *Torres A., Aznar R., Gatell J.M.* et al. Incidence, risk, and prognosis factors of nosocomial pneumoniae in mechanically ventilated patients // *Amer. Rev. Resp. Dis.* – 1990. – Vol. 142. – P. 523–528.

# # #

# Новые взгляды на лечение больных с аортальным стенозом крайней степени риска, сопровождающимся декомпенсацией кровообращения

Б.Е. Шахов, Ю.Н. Филиппов, Е.Г. Шарабрин, Т.Ю. Тюрина

(Нижегородская государственная медицинская академия)

**РЕЗЮМЕ**

Аортальный стеноз крайней степени риска следует рассматривать как особую форму аортального стеноза. Морфофункциональными критериями этой патологии являются выраженный или критический аортальный стеноз, массивный кальциноз аортального клапана, тотальная сердечная недостаточность, легочная гипертензия. В связи с высоким риском выполнения операции протезирования аортального клапана в условиях экстракорпорального кровообращения и диагностических манипуляций, а также опасностью для жизни при лечении этих больных необходимо использовать особую тактику. Первый этап лечения – экстренная или неотложная аортальная баллонная вальвулопластика, целью которой является декомпрессия левого желудочка. Для выполнения этой манипуляции следует использовать отечественные баллонные катетеры конструкции В.А. Силина и В.К. Сухова. Второй обязательный (!) этап лечения больных – операция протезирования аортального клапана. Таким образом, использование предлагаемой авторами методики двухэтапного лечения позволяет провести успешное радикальное лечение больных с аортальным стенозом крайней степени риска, которых раньше считали инкурабельными.

**Ключевые слова:** аортальный стеноз, протезирование аортального клапана.

Неотложная кардиология постоянно обогащается новыми достижениями в диагностике и лечении заболеваний сердца. В настоящее время большие усилия прилагаются к решению проблемы помощи больным с аортальным стенозом, сопровождающимся тотальной сердечной недостаточностью [7, 8, 9, 11, 13]. По данным Б.А. Королева и соавт. (1985), частота аортального стеноза различной этиологии достигает 15–23% клапанных поражений сердца [3].

Аортальный стеноз длительное время протекает бессимптомно, при развитии же симптомов прогноз для больного значительно ухудшается. Без соответствующего лечения смертность составляет до 43% в течение одного года после появления симптомов [10, 12].

В кардиологии накоплен большой опыт диагностики аортального стеноза и лечения больных с этим заболеванием в стадии относительно устойчивой компенсаторной гиперфункции миокарда. С внедрением в клиническую практику современных методов визуализации, таких, как эхокардиографическое и внутрисердечное исследования, совершенствованием оперативной техники, техники искусственного кровообращения диагностика и лечение аортального стеноза поднялись на качественно новый уровень.

Особое место среди больных с аортальным стенозом занимают пациенты, тяжелое состояние которых не позволяет применить отработанные методы диагностики и лечения. Тяжелое состояние таких больных обусловлено выраженным нарушением функции левого желудочка и декомпенсацией кровообращения, что клинически проявляется развернутой картиной сердечной недостаточности.

Высокий риск внезапной смерти (56%, по данным S. Frank и соавт., 1973) как в процессе жизни этих пациентов, так и при проведении диагностических манипуляций, крайне высокая вероятность радикального хирургического лечения побудили нас ввести специальное понятие “аортальный стеноз крайней степени риска” для обозначения данной патологии. Ее морфофункциональными критериями являются выраженный или критический аортальный стеноз, массивный кальциноз аортального клапана, тотальная сердечная недостаточность, легочная гипертензия. Таким образом, предлагая новый термин “аортальный стеноз крайней степени риска”, мы подчеркиваем необходимость выбора особой тактики лечения пациентов этой категории [2, 5].

На ряд вопросов, касающихся диагностики и лечения аортального стеноза с выраженными явлениями декомпенсации кровообращения, до настоящего времени не получены исчерпывающие ответы.

Не определена роль катетерной баллонной вальвулопластики (КБВ) в лечении пациентов с аортальным стенозом крайней степени риска, не разработана оптимальная методика КБВ, не прослежены результаты этой манипуляции.

С 1992 г. в Нижегородской государственной медицинской академии на базе Кардиохирургического центра проводят исследования с целью решения данных задач. За это время на лечении в Кардиохирургическом центре находилось 346 пациентов с пороками развития аортального клапана. Аортальный стеноз крайней степени риска диагностирован у 34 больных, что составило около 10% всех пациентов с аортальными пороками.

Принимая во внимание современную социальную и экономическую обстановку и связанное с ней состояние отечественной медицины, можно предположить, что в действительности число пациентов с аортальным стенозом крайней степени риска больше. Часть из них не попадают в кардиохирургические центры страны, а умирают в участковых больницах и терапевтических стационарах, где иногда отсутствуют современные диагностическое оборудование и необходимые лекарственные препараты.

По нашим данным, средний возраст пациентов составил  $55,0 \pm 6,8$  года, более 50% из них были в возрасте 41–50 лет. Безусловно, это наиболее активная социальная группа населения, в которую входят лица, достигшие успехов в своей профессии, имеющие семьи и детей. Таким образом, задача спасения пациентов с аортальным стенозом крайней степени риска, кроме медицинского, имеет и большое социальное значение.

Очень важно сформировать правильное отношение терапевтов и хирургов к пациентам этой категории. Не следует считать их безнадежными больными, которым показано лишь симптоматическое медикаментозное лечение, оказывающееся в большинстве случаев неэффективным. К сожалению, выполнение операции протезирования аортального клапана в условиях экстракорпорального кровообращения невозможно ввиду крайне тяжелого состояния пациентов. Единственно возможная помощь больным этой категории – осуществление экстренной или неотложной КБВ аортального клапана с целью декомпрессии левого желудочка. По нашему мнению, термин “декомпрессия левого желудочка” подчеркивает основную идею манипуляции с позиций гемодинамики.

КБВ аортального клапана у больных этой категории ни в коем случае не претендует на роль альтернативы хирургического лечения, являясь первым этапом радикального лечения. Декомпрессия левого желудочка создает благоприятные условия для восстановления миокарда левого желудочка, что позволяет значительно снизить риск последующей операции протезирования аортального клапана, а у ряда пациентов провести хирургическое лечение.

Необходимо коротко остановиться на технике

выполнения манипуляции. Как показали проведенные нами исследования, импортные баллонные катетеры непригодны для КБВ аортального клапана у больных с аортальным стенозом крайней степени риска. При использовании таких баллонов из-за их технических особенностей (длительный рабочий цикл и относительно небольшое давление в баллоне) в ходе КБВ не достигается основная цель манипуляции – декомпрессия левого желудочка. Кроме того, при их применении значительно увеличивается частота развития таких осложнений, как стойкие нарушения ритма и проводимости, реперфузионный синдром после КБВ, острый инфаркт миокарда. Удовлетворительного результата удалось достичь только у 1 из 5 пациентов, при лечении которых применяли баллонные катетеры зарубежного производства.

По нашему мнению, у больных с аортальным стенозом крайней степени риска необходимо применять только отечественные баллонные катетеры конструкции В.А. Силина и В.К. Сухова (Санкт-Петербург). Эти баллонные катетеры имеют ряд преимуществ по сравнению с импортными: короткий рабочий цикл (2–3 с), возможность одновременно достичь высокого давления (6–8 атм), большой диаметр (25–28 мм). У всех пациентов, у которых КБВ выполняли с помощью этих баллонов, была достигнута декомпрессия левого желудочка с быстрой стабилизацией состояния в последующем. Пиковый систолический градиент давления левый желудочек–аорта снизился на  $56,5 \pm 4,4\%$ . Площадь аортального отверстия увеличилась на  $102,1 \pm 11\%$  без повышения степени выраженности аортальной недостаточности. На последнем факте стоит остановиться подробнее.

Среди терапевтов-кардиологов и кардиохирургов распространено мнение, что во время баллонной дилатации любого клапана обязательно (!) происходит увеличение объема регургитации, так как наблюдается разрыв структур клапана.

Проведенные нами исследования показали, что аортальный клапан представляет собой обызвествленный, деформированный конгломерат структур с дефектом тканей – аортальным отверстием. При разрыве структур клапана во время КБВ наблюдается увеличение только их систолического расхождения, в то время как диастолическое смыкание остается исходным: выраженность аортальной недостаточности после манипуляции практически не изменяется. Кроме того, механизм воздействия дилататора, используемого в кардиохирургии, отличается от такового у баллонного катетера. Особенности баллона заключается в том, что он оказывает равномерное воздействие на структуры клапана по всей окружности, а не в двух точках, как при воздействии механическим дилататором. В наших наблюдениях даже при линейном разрыве створки клапана (у 4 больных) не наблюдалось увеличения выраженности аортальной недостаточности. Эти



данные полностью подтвердились во время операции протезирования аортального клапана в условиях экстракорпорального кровообращения.

Как отмечено выше, КБВ аортального клапана у больных с аортальным стенозом крайней степени риска является лишь первым этапом лечения. Второй этап – операция протезирования аортального клапана [5, 6].

Ряд больных (16) отказались от второго этапа лечения в связи со значительным субъективным улучшением состояния. Из этих 16 больных умерли 11, у 9 из которых удалось установить обстоятельства гибели – внезапная смерть.

Полное двухэтапное лечение проведено 11 больным с аортальным стенозом крайней степени риска. До настоящего времени все пациенты живы, ведут активную жизнь [5].

Таким образом, наши исследования показали необходимость и обоснованность выделения особой группы больных с аортальным стенозом крайней степени риска. Эти больные не являются инкурабельными: при их лечении необходимо использовать особую тактику лечения. Первым этапом радикального лечения больных является экстренная или неотложная КБВ аортального клапана. Для выполнения этой манипуляции целесообразно использовать баллонные катетеры конструкции В.А. Силина и В.К. Сухова. Вторым этапом лечения больных с аортальным стенозом крайней степени риска – операция протезирования аортального клапана.

Мы считаем обязательным (!) проведение второго этапа, несмотря на удовлетворительное состояние больных и отсутствие жалоб, так как при этом сохраняется крайне высокий риск внезапной смерти.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Королев Б.А., Каров В.В., Романов Э.И. Приобретенные пороки сердца. – Горький, 1988.
2. Шарабрин Е.Г., Шахов Б.Е., Филиппов Ю.Н., Тюрина Т.Ю. Ближайшие результаты декомпрессии левого желудочка у больных с аортальным стенозом крайней степени риска / Материалы III Всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов. – М., 1996 – С.225.
3. Шарабрин Е.Г., Шахов Б.Е., Филиппов Ю.Н., Тюрина Т.Ю. Прогнозирование результатов катетерной баллонной вальвулопластики у больных аортальным стенозом крайней степени риска / Тезисы III ежегодной сессии Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева. – 1999. – С.206.
4. Шахов Б.Е., Филиппов Ю.Н., Чеботарь Е.В., Тюрина Т.Ю. Одномоментная рентгеноэндоваскулярная дилатация аортального отверстия и коронарной артерии у больного с декомпенсированным аортальным стенозом, осложненным ишемической болезнью сердца // Нижегородский мед. журн. – 1993. – № 2. – С.34–35.
5. Шахов Б.Е., Охотин И.К., Филиппов Ю.Н. и др. Двухэтапный метод хирургического лечения декомпенсированного аортального стеноза с массивным кальцинозом // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 1994. – № 2. – С.70–71.
6. Шахов Б.Е., Филиппов Ю.Н., Шарабрин Е.Г., Тюрина Т.Ю. Отдаленные результаты катетерной баллонной вальвулопластики у больных аортальным стенозом крайней степени риска / Тезисы IV Всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов. – 1999. – С.245.
7. Alcaïno M.E., Smith R., Allan R.M. et al. Percutaneous aortic valvuloplasty // Med. J. Aust. – 1992. – Vol.156, N 2. – P. 88–90.
8. Bernard J., Cribier A., Savin T. Percutaneous balloon valvuloplasty in patients with severe aortic stenosis and low ejection fraction // Circulation – 1989. – Vol.79. – P. 1189–1196.
9. Di Segni E., Agranat O., Zahav Y.H. et al. Balloon aortic valvuloplasty in the elderly: useful when there is no alternative // Isr. J. Med. Sci. – 1993. – Vol.29, N 11. – P.692–696.
10. Frank S., Johnson A., Ross J. Natural history of valvular aortic stenosis // Brit. Heart. J. – 1973. – Vol.35. – P.41–46.
11. Park R., Shmidt D.H., Shalev Y., Bajwa T.K. Percutaneous balloon aortic valvuloplasty in high-risk elderly patients // Wis. Med.J. – 1995. – Vol.94. – P.537–541.
12. Stewart B.F., Siscovick D., Lind B.K. et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease // J. Amer. Coll. Cardiol. – 1997. – Vol.29. – P.630–634.
13. Wang A., Harrison J.K., Bashore T.M. Balloon aortic valvuloplasty // Prog. Cardiovasc. Dis. – 1997. – Vol.40. – P.27–36.

#### SUMMARY

#### New views upon the treatment of patients with aortic stenosis of high risk factor, which is accompanied by decompensation of blood circulation

Shakhov B.E., Fillipov Yu.N., Sharabrin E.G., Tyurina T.Yu.

Aortic stenosis of a high risk factor is to be considered as a special form of aortic stenosis. The morphofunctional criteria of this pathology are as following: strong or critical aortic stenosis; massive calcinosis of aortic valve; total cardiac insufficiency; pulmonary hypertension. The special surgical tactics must be used due to the high risk of operation on the aortic valve prosthetics in the conditions of extracorporeal blood circulation and diagnostic manipulations, as well as the vital threat to the life of such patients. The first stage of treatment is emergency aortic balloon valvuloplasty, which aims to decompress the aortic ventricle of heart. The balloon catheters of national production, developed by V.A. Silin and V.K. Sukhov are to be used for this matter. The second (obligatory!) stage of treatment consists in operation on the prosthetics of the aortic valve. The application of the two-staged method, proposed by the authors, will make it possible to conduct the successful and radical treatment of patients with a high risk factor of aortic stenosis, which previously had been considered as uncured ones.

**Key words:** aortic stenosis, prosthetics of aortic valve.

# Современные подходы к выявлению *Helicobacter pylori* у больных с осложненными формами язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки

И.А. Лазарев

(Кафедра хирургических болезней № 2 Ростовского государственного медицинского университета)

## РЕЗЮМЕ

Исследование посвящено изучению роли геликобактериоза в развитии осложненной язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. В работе определена частота выявления *H. pylori* у больных, оперированных по поводу осложненных форм язвенной болезни. Изучены характер и уровень специфического гуморального иммунного ответа на инфицирование *H. pylori*. Исследован состав высших жирных кислот, секреторного иммуноглобулина А и токсинов в желудочном соке больных с осложненными формами язвенной болезни. Разработан новый метод экспресс-диагностики геликобактериоза, основанный на выявлении характерных для *H. pylori* высших жирных кислот в желудочном соке больных с помощью газожидкостной хроматографии, что позволяет своевременно, до операции, провести специфическую терапию и улучшить результаты хирургического лечения.

**Ключевые слова:** осложненные формы язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, диагностика геликобактериоза.

В последнее время в этиологии и патогенезе язвенной болезни желудка (ЯБЖ) и двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК) большое значение придают геликобактериозу. В связи с этим научный интерес представляют исследования, проводимые с целью оценки частоты выявления *H. pylori* у больных, оперированных по поводу осложненных форм ЯБЖ и ЯБДПК, определения характера и уровня специфического иммунного ответа на инфицирование *H. pylori*, состава высших жирных кислот и токсинов, выделяемых *H. pylori*, что может иметь большое значение в диагностике.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами проведены иммунологические и микробиологические исследования сыворотки крови, материала, полученного при биопсии слизистой оболочки и подслизистого слоя резецированных участков желудка, а также желудочного сока у 46 больных с осложненными формами ЯБЖ (12) и ЯБДПК (34).

## ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

**Метод определения антител к *H. pylori*.** Специфический иммунный ответ на соматические антигены *H. pylori* определяли путем проведения иммуноферментного анализа в непрямом варианте. В качестве твердофазного носителя использовали планшеты из полистирола (96-well Microplates-Prigid Polystyren non sterile; Flow, Great Britain). Антигеном служил пул активных фракций ультразвукового дезинтеграта *H. pylori*. Сорбцию антигена проводили на 0,01 М карбонат-бикарбонатном буферном растворе (рН 9,4–9,6) при температуре 4°C. Несвязавшийся антиген удаляли путем отмывания, вносили исследуемую сыворотку, раститрованную двушаговым разведением, и инкубировали при 37°C в течение 1 ч. Все несвязавшееся антигена удаляли путем отмывания. Образовавшийся комплекс антиген–антитело выявляли с помощью антивидового конъюгата (иммунохимически чистых кроличьих антител к IgM, IgG, IgA человека) по индикаторной ферментной метке (пероксидаза хрена), которую проявляли с использованием субстратной смеси, представлявшей собой хромаген –

ортофенилендиамин-перекись водорода. По наличию окраски и ее интенсивности судили о присутствии в сыворотке крови антител и их количестве. Уровень антител выражали в Ig титра, за положительный титр принимали Ig 2,0 при величине оптической плотности 0,51, контроле конъюгата 0,1 и отрицательном контроле 0,15.

**Метод определения бактериальных антигенов.** Бактериальные антигены (соматический H. pylori и метаболитный термолабильный) определяли посредством иммуноферментного анализа в "сэндвич-варианте". На нерастворимую основу наносили специфические антитела. После отмывания несвязавшихся антител вносили материал с искомым антигеном и инкубировали. Образовавшийся комплекс антиген-антитело выявляли с помощью конъюгата, который представлял собой специфические антитела, меченные ферментом. Далее поэтапная процедура постановки реакции и учет результатов были такими же, как и при определении антител. В работе использованы тест-системы, разработанные в Ростовском научно-исследовательском институте микробиологии и паразитологии (РНИИМП). Этот раздел исследований, так же как и микробиологический, был выполнен в лаборатории экспериментальной микробиологии РНИИМП [7].

#### МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

Хирургический материал помещали в транспортную среду, представляющую собой 0,2 агар "Difco" на 30% печеночном бульоне и 70% мясном отваре, содержащую смесь антибиотиков (полимиксин, амфотерицин, ристомидин). Пробы этикетировали и в течение 30–50 мин доставляли в лабораторию, где незамедлительно проводили их исследование. При бактериологическом исследовании материала использовали набор питательных сред, максимально способствующих выделению H. pylori, а также анаэробных и аэробных микроорганизмов. Идентификацию выделенных культур проводили по культурально-морфологическим, тинкториальным, биохимическим и серологическим признакам.

Чувствительность микроорганизмов к 27 антибактериальным препаратам определяли методом серийных разведений в трех подавляющих их рост концентрациях.

Состав высших жирных кислот устанавливали с помощью газохроматографического анализа. Гидролиз и метилирование проводили следующим образом. Материал в количестве 1–2 г помещали в пробирку с притертой пробкой и заливали 2 мл водного раствора 2N KOH с пирогаллолом, подвергали гидролизу при 100°C в течение 10 мин, затем подкисляли 2 мл 6N раствора HCl. Свободные жирные кислоты экстрагировали гексаном, который в последующем выпаривали под током сухого азота, и

свободные жирные кислоты метилировали 0,7N раствором H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> в метаноле при температуре 78°C в течение 1 ч. По окончании реакции смесь подщелачивали насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> и эфиры кислот экстрагировали гексаном. Анализ метиловых эфиров высших жирных кислот проводили с помощью хроматографа "Цвет-164" на капиллярной колонке, предварительно обработанной диэтилглицольадепинатом, газ-носитель – водород. Идентификацию соединений проводили по методу Джеймса и путем сравнения индексов удержания стандартов высших жирных кислот (Sigma). Наличие насыщенных жирных кислот определяли микрометодом бромирования двойных связей метиловых эфиров жирных кислот. Количественное определение секреторных иммуноглобулинов проводили в реакции радиальной иммунодиффузии по методу Манчини [8].

#### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Согласно результатам анализа полученных данных, частота выделения H. pylori у больных ЯБЖ составила 58,3±14,3%, а у больных ЯБДПК – 79,4±6,9%, что в целом соответствует данным литературы [1, 2]. При изучении биологических свойств выделенных культур было установлено, что все штаммы обладали характерными для H. pylori свойствами: уреазной и каталазной активностью, продуцировали сероводород, не давали роста при температуре +42°C, а также на среде с 1% глицином и 3,5% NaCl, имели высокую степень резистентности к 22 антибактериальным препаратам: аминогликозидам I–III поколений, цефалоспорином II–III поколений, препаратам пенициллинового ряда, сульфаниламидам и макролидам. Чувствительность в большинстве случаев была установлена лишь к тетрациклину, доксициклину, метронидазолу.

Все изученные штаммы характеризовались однотипным спектром высших жирных кислот (см. таблицу). Основными кислотами являлись насыщенные четнорядные C<sub>14:0</sub>, C<sub>16:0</sub>, C<sub>18:0</sub>, C<sub>18:0</sub>, изо- и ненасыщенные C<sub>18:1</sub>, C<sub>18:3</sub>. Процентное содержание длиннорядных насыщенных и ненасыщенных C<sub>20</sub> было незначительным.

При изучении специфического иммунного ответа установлено следующее: в сыворотке крови антиген H. pylori обнаружен в 67,4±7,1% случаев, максимально высокой была частота выявления специфических антител к H. pylori класса G (anti-H.p.-IgG) – у 90,7±4,4% больных, а минимальной – класса A (anti-H.p.-IgA) – у 48,8±7,1%. Наблюдались различия и по уровню выявляемых антител в зависимости от класса. Самым низким оказался титр anti-H.p.-IgM (lgx-3,5) при сравнительно высокой частоте его выявления, а самым высоким – anti-H.p.-IgG (рис. 1).

При сопоставлении этих данных с результатами

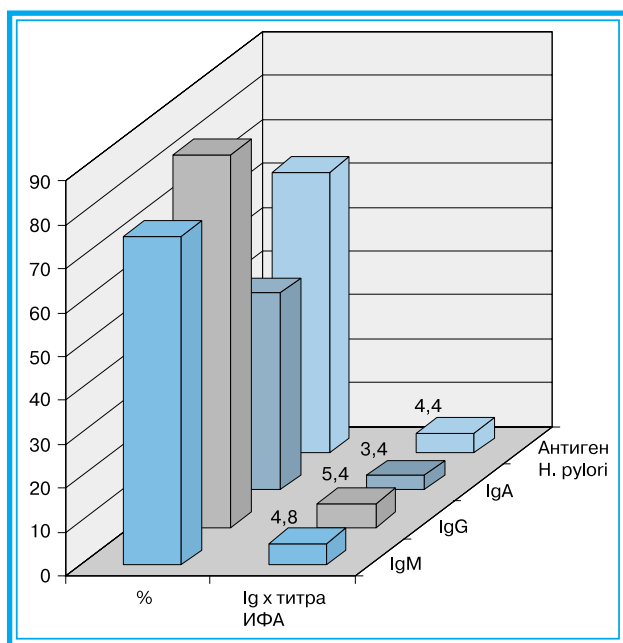


Рис. 1. Частота выявления и уровень антигена *H. pylori* и антител к нему в сыворотке крови больных с осложненными формами ЯБЖ и ЯБДПК.

ранее выполненных иммунологических исследований видно, что у больных ЯБЖ и ЯБДПК при исследовании гуморального неспецифического иммунитета отмечалось значительное снижение уровня IgG на всех этапах лечения. Можно предположить, что дефицит общего IgG обусловлен связыванием специфического IgG с антигеном *H. pylori* в иммунные комплексы, уровень которых значительно повышается у больных с осложненными формами ЯБ. Таким образом, становится понятным механизм развития гуморальной супрессии при язвенной болезни. Это позволяет объяснить обнаруженное А.А. Аругюнян и соавт. [1] снижение уровня неспецифического сывороточного IgG при массивной колонизации слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки *H. pylori* и подтверждает результаты проведенных нами исследований. Следовательно, низкий уровень даже неспецифического сывороточного IgG может являться косвенным признаком колонизации желудка *H. pylori*. В связи с этим понятно, почему определение anti-*H.p.*-IgG рассматривают как альтернативу патоморфологическим методам выявления *H. pylori* в культуре тканей желудка и двенадцатиперстной кишки [11].

Внимание к определению специфических антител IgG к *H. pylori* как к диагностическому тесту на наличие геликобактериоза обусловило проведение исследований сывороточных антител к специфическому IgG *H. pylori* [3, 4, 9]. Интересными представляются результаты исследования, проведенного Z. Koranski и A. Cienciata [10], которые обнаружили корреляционную связь между резекцией желудка и отсутствием сывороточных антител к специфическому

му IgG *H. pylori* в 80% случаев, в то время как другие операции не оказывали влияния на специфический гуморальный иммунный ответ. Этот факт может свидетельствовать в пользу резекции желудка как метода хирургического лечения, поскольку в результате удаления антрального отдела и более проксимальной части желудка уменьшается колонизация желудка *H. pylori*, что обуславливает отсутствие сывороточных антител к специфическому IgG *H. pylori*. По данным А.А. Аругюнян и соавт. [1], С.В. Бельмер и соавт. [2], до операции были инфицированы 95,5% больных ЯБДПК и 100% больных ЯБЖ, причем наиболее пораженным оказывался антральный отдел желудка, наименее – двенадцатиперстная кишка. После резекции желудка *H. pylori* были инфицированы 37,7% больных, что в определенной степени подтверждает наше мнение об эффективности этого метода лечения. Однако результаты исследования, проведенного Т.В. Лисовской и соавт. [6], противоречат этим данным. По их сведениям, после резекции желудка *H. pylori* был обнаружен у 77% больных.

При исследовании желудочного сока у 43 больных язвенной болезнью у 37 (86,0±5,3%) из них удалось выявить секреторный IgAs. Его содержание варьировало от 0,05 до 1,52 г/л (в среднем 0,68±0,12 г/л). У 41 (95,3±3,2%) больного в желудочном соке был выявлен антиген *H. pylori*, а у 18 (34,3±7,2%) – токсины, родственные термолабильному энтеротоксину *E. coli* (рис. 2). Таким образом, представленные данные свидетельствуют о более высоком уровне антигена *H. pylori* в желудочном соке, чем в сыворотке крови, и колонизации *H. pylori* почти всех обследованных больных. Отсутствие секреторного IgAs у 6 больных может свидетельствовать о секреторной недостаточности слизистой оболочки желудка, что объясняет его

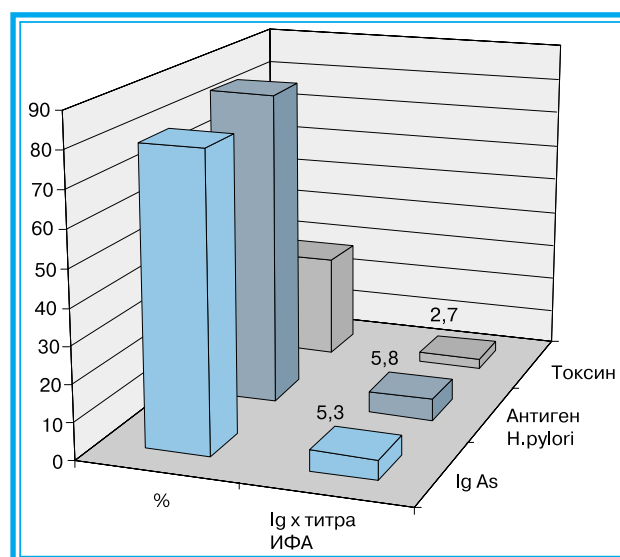


Рис. 2. Частота выявления IgAs и уровень антигена и токсина *H. pylori* в желудочном соке больных с осложненными формами ЯБЖ и ЯБДПК.



## Содержание высших жирных кислот (% ± m)

Номер пика	Характеристика углеродной цепи (С)	Слизистая оболочка желудка	Среда для культивирования <i>H. pylori</i> (исходная)	Культура <i>H. pylori</i>	Надосадочная жидкость после культивирования <i>H. pylori</i>
1	C <sub>12:0</sub>	0,22±0,2	–	1,04±0,05	0,55±0,02
2	C <sub>14:0</sub>	2,75±0,11	1,95±0,09	1,02±0,05	1,25±0,06
3	C <sub>14:1</sub>	0,27±0,02	1,25±0,07	–	–
4	C <sub>15:0</sub>	1,65±0,16	0,40±0,09	5,58±0,34	2,2±0,21
5	C <sub>15:1</sub>	–	0,77±0,12	–	–
6	C <sub>16:0</sub>	23,34±2,21	20,50±1,98	15,55±1,91	12,37±1,81
7	C <sub>16:1</sub>	5,31±0,43	1,92±0,19	4,54±0,39	3,56±0,33
8	C <sub>17:0</sub>	0,29±0,03	1,30±0,08	3,95±0,21	8,88±0,91
9	изоC <sub>17:1</sub>	–	–	1,23±0,18	–
10	C <sub>17:1</sub>	0,34±0,07	2,04±0,12	2,54±0,19	4,26±0,52
11	C <sub>17:2</sub>	–	–	2,01±0,13	2,33±0,30
12	C <sub>18:0</sub>	8,28±1,09	23,62±2,22	12,88±1,72	0,79±0,16
13	изоC <sub>18:1</sub>	–	–	4,39±0,31	5,21±0,71
14	C <sub>18:1</sub>	44,89± 3,11	9,48±1,22	10,17±1,53	7,60±0,83
15	Неидентифицирована	–	–	8,45±1,41	–
16	C <sub>18:2</sub>	8,35±1,36	13,92±2,01	2,06±0,14	5,70±0,81
17	C <sub>18:3</sub>	0,34±0,08	2,13±0,22	1,69±0,21	4,65±0,41
18	C <sub>19:0</sub>	–	0,59±0,11	3,86±0,16	8,27±1,39
19	C <sub>20:0</sub>	0,83±0,11	1,28±0,12	3,09±0,22	1,59±0,19
20	C <sub>20:1</sub>	1,38±0,41	1,07±0,12	3,57±0,32	12,15±1,41
21	C <sub>20:4</sub>	1,23±0,39	4,47±0,58	6,10±0,61	5,32±0,56

высокий уровень в сыворотке крови, обнаруженный нами в проведенных ранее исследованиях, и указывает на неостребованность и нереализованность IgA из-за дефицита секреторных молекул. Не исключен также компенсаторный характер такого повышения уровня секреторного IgAs в сыворотке крови.

С учетом полученных нами данных о высокой частоте обнаружения антигенов *H. pylori* в желудочном соке логично предположить, что могут быть обнаружены и другие продукты метаболизма микроорганизма, по которым его можно было бы идентифицировать. Выявленная нами активация процессов свободнорадикального окисления с накоплением высокотоксичных продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови больных ЯБ не исключала возможности аналогичных изменений и в тканях желудка. В связи с этим нами был проведен сравнительный анализ спектра высших жирных кислот бактериальных клеток *H. pylori*, среды их культивирования и гомогенатов слизистой оболочки желудка (см. таблицу).

Как видно из данных, представленных в таблице, спектр высших жирных кислот в надосадочной жидкости после культивирования резко отличается от такового в исходной среде культивирования, культуре *H. pylori* и, что очень важно, гомогенатах слизистой оболочки. Отмечено достоверное значительное повышение уровня гептадекановой (C<sub>17:0</sub>), гептадеценной (C<sub>17:1</sub>), докадекановой (C<sub>19:0</sub>) и

длинноцепочной ненасыщенной (C<sub>20:1</sub>) кислот в надосадочной жидкости после культивирования *H. pylori* при очень низком их содержании в исходной питательной среде и гомогенатах слизистой оболочки желудка. Это дало основание полагать, что именно эти свободные высшие жирные кислоты являются характерными продуктами метаболизма *H. pylori*, выделяемыми этим микроорганизмом в окружающую среду, т. е. в желудочный сок. Результаты последующих исследований с использованием жидкостной газохроматографической индикации подтвердили наше предположение о возможности использования определения спектра высших жирных кислот в желудочном соке в качестве экспресс-метода диагностики геликобактериоза, так как эти высшие жирные кислоты несвойственны нормальному организму человека, поэтому обнаружение в желудочном соке больных повышенного уровня C<sub>17:1</sub>, C<sub>19:0</sub> и C<sub>20:1</sub> позволяет диагностировать геликобактериоз.

Таким образом, проведенные исследования показали важность выявления *H. pylori* и продуктов его жизнедеятельности у больных язвенной болезнью. Мы не можем утверждать, что любой из обнаруженных нами факторов, взятый в отдельности, может явиться причиной ее возникновения. Однако, надо полагать, совокупность вирулентных свойств, характерных для определенных штаммов этого микроорганизма, может обладать достаточной патогенностью, для того чтобы принять учас-



тие в развитии язвенной болезни, а также быть одной из причин возникновения ее осложнений [5]. В связи с этим выявление *H. pylori* и продуктов его жизнедеятельности у больных с осложненными формами язвенной болезни, которым предстоит операция, является чрезвычайно важным звеном в комплексной оценке тяжести их состояния и пред-

операционной патогенетической терапии, проводимой с целью улучшения результатов лечения. Предложенный нами экспресс-метод диагностики геликобактериоза достаточно эффективен и может быть использован даже для скринингового обнаружения *H. pylori*.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Арутюнян А.А., Савранский В.М., Морозов В.П. Хеликобактер пилори в хирургии желудка // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. (1-я Росс. гастроэнтерологическая неделя). – 1995. – № 3. – С. 10.
2. Бельмер С.В., Таболин В.А., Гасилова Т.В. Язвенная болезнь и пилорический хеликобактер // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. (1-я Росс. гастроэнтерологическая неделя). – 1995. – № 3. – С. 28.
3. Дзяк Г.В., Гриценко И.И., Евстигнеев И.В. и др. Современные подходы к выявлению пилорических хеликобактерий при гастродуоденальной патологии // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. (1-я Росс. гастроэнтерологическая неделя). – 1995. – № 3. – С. 78.
4. Жуховицкий В.Г. *Helicobacter pylori* и хеликобактериоз // Международный мед. обзор. – 1993. – Т. 1, № 5. – С. 371–377.
5. Жуховицкий В.Г. Современные представления о патогенезе хеликобактер пилори // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. (1-я Росс. гастроэнтерологическая неделя). – 1995. – № 3. – С. 92.
6. Лисовская Т.В., Никольшин С.С., Усс Г.А. Хеликобактерная инфекция после резекции желудка и ваготомии // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. (1-я Росс. гастроэнтерологическая неделя). – 1995. – № 3. – С. 138.
7. Мартыненко Л.Д., Шенелев А.П. Определение факторов патогенности условно-патогенных энтеробактерий и оценка их этиологической значимости при острых кишечных инфекциях у детей раннего возраста // Метод. рекомендации, утвержденные ГК СЭНРФ. – М., 1994.
8. Фримель Х. Иммунологические методы / Под ред. А.Н. Маца: Пер. с нем. – М.: Мир, 1979. – 598 с.
9. Begum S., Ishaq M., Habibullach M. Detection of antibodies to serum IqA and IqG in peptic ulcer cases by indirect haemaagglutination test // Ind. J. exp. Biol. – 1993. – Vol. 31, N 9. – P. 772–773.
10. Kopanski Z., Cienciata A. Serologic detection of *H. pylori* antibodies after surgery for stomach and duodenal ulcer // Wien. klin. Wschr. – 1993. – Vol. 105, N 14. – P. 408–411.
11. Pronovost A.D., Rose S.L., Pawlak J.W. et al. Evaluation of a new immunodiagnostic assay for *H. pylori* // J. Clin. Microbiol. – 1994. – Vol. 32, N 1. – P. 46–50.

## SUMMARY

### Modern approaches to the revelation of *Helicobacter pylori* in patients with complicated forms of ulcer disease of stomach and duodenum

*Lazarev I.A.*

The aim of these researches is to study the role of heliobacteriosis in the progression of complications of ulcer disease of stomach and duodenum. This work has determined the frequency of *H. pylori* revelation in patients operated for complicated forms of ulcer disease. The character and the factor of specific humoral immune reaction have been studied in response to *H. pylori* infection. There have been studied the composition of high-fat acids, secretory QA-immunoglobulin and toxins in the gastric juice of patients, which have the complications of ulcer disease. The new method of heliobacteriosis express-diagnosis has been developed to reveal the specific high-fat acids, which are common for *H. Pylori* in the gastric juice of patients, with the help of gas-liquid chromatography. This method gives the possibility to carry out the in-time, and even before the operation, the specific treatment, and improve the results of surgical intervention.

*Key words:* Complicated forms of ulcer disease of stomach and duodenum, diagnosis of heliobacteriosis.

## Врожденный синдром удлинения интервала $Q-T$

А.М. Шилов, М.В. Мельник, И.Д. Санодзе, И.С. Святков, Л.А. Максимова

(Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова)

В 1957 г. А. Jervell и F. Lange-Nielsen [5] первыми описали случай сочетания врожденной глухонемой с функциональными заболеваниями сердца, удлинением интервала  $Q-T$  на ЭКГ и эпизодами потери сознания, которые, как было установлено позже, нередко заканчиваются внезапной смертью детей в первую декаду жизни.

С. Romano и соавт. [9] и О. Ward [13] независимо друг от друга описали аналогичную клиническую картину: удлинение интервала  $Q-T$  в сочетании с нарушениями ритма сердечной деятельности и эпизодами потери сознания у детей без нарушения слуха и речи.

Р. Schwartz и соавт. [10], обобщив собственный опыт и данные литературы, отметили высокую смертность (до 75%) среди пациентов молодого возраста с нелеченым врожденным синдромом удлинения интервала  $Q-T$ .

В последние десятилетия в клинической кардиологии отмечается повышенный интерес к изучению теоретических и практических аспектов патогенеза синдрома врожденного удлинения интервала  $Q-T$  как фактора, приводящего к внезапной смерти молодых больных, с целью выявления частоты распространения, возможностей профилактики и лечения данного синдрома [6, 8, 10].

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами обследовано 198 детей со снижением слуха, сочетаю-

щимся с дефектами речи, в возрасте от 7 до 16 лет (средний возраст  $10,2 \pm 3,4$  года). Контрольную группу составили 100 школьников аналогичного возраста ( $11,1 \pm 4,5$  года) без нейросенсорной тугоухости.

У всех обследованных детей проводили запись ЭКГ в 12 стандартных отведениях с определением длительности интервала  $Q-T$  и величины скорректированного интервала  $Q-T$  ( $Q-T_c$ ), анализом сегмента  $ST$  и зубца  $T$ , эхо-КГ (индикатор И-01, RIME-DA) с целью выявления внутрисердечной патологии.

В случаях исходного удлинения интервала  $Q-T$  более чем на  $0,02$  с по сравнению с  $Q-T_c$ , наличия в анамнезе указаний на нарушения ритма сердечной деятельности и эпизоды потери сознания осуществляли суточное мониторирование ЭКГ и определение электролитного состава сыворотки крови (концентрации натрия, калия, магния, кальция) до и после лечения (анаприлин до 40 мг в сутки и магнерот по 2 таблетки 3 раза в день).

При наличии пароксизмов наджелудочковой и желудочковой тахикардии приступы купировали внутривенным введением обзидана (до 5 мг) на фоне внутривенного введения кормагнезина-200 (фирма "Верваг-Фарма", Германия).

### РЕЗУЛЬТАТЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ

В контрольной группе, согласно результатам ЭКГ, удлинение интервала  $Q-T$  более чем на

$0,02$  с по сравнению с  $Q-T_c$  имело место у 16% детей без сердечных заболеваний и обморочных состояний в анамнезе: у 11% мальчиков в возрасте 9–15 лет ( $12,6 \pm 2,1$  года) и 5% девочек ( $13,1 \pm 1,9$  года).

При эхо-КГ пролапс створок митрального клапана (I–II степени без признаков регургитации) выявлен у 14 школьников и пролапс септальной створки трехстворчатого клапана – у 2. Наличие дополнительной хорды, сопровождающееся среднесистолическим шумом, зарегистрировано у 8 детей (5 девочек и 3 мальчиков) без нарушения функции левого желудочка. У 5 (30%) обследованных пролапс створок митрального клапана сочетался с удлинением интервала  $Q-T$ .

Из 198 школьников со снижением слуха различной степени и дефектами речи у 85 (42,9%) на ЭКГ выявлено удлинение интервала  $Q-T$  по сравнению с  $Q-T_c$  в среднем на  $0,045 \pm 0,0012$  с.

Основная группа школьников была разделена на две подгруппы: первую составили 63 ребенка с наследственной глухонемой (снижение слуха имеет место у членов семьи), вторую – 135 детей с врожденным (но ненаследственным) и приобретенным снижением слуха.

В первой подгруппе удлинение интервала  $Q-T$  выявлено у 28 (44,4%) обследованных. Эпизоды потери сознания и пароксизмы тахикардии отмечались у 12 (42,8%) пациентов с частотой от 1 до 3 эпизодов в год. При суточном мониторировании ЭКГ из 8 (28,6%) школьников у 3 заре-

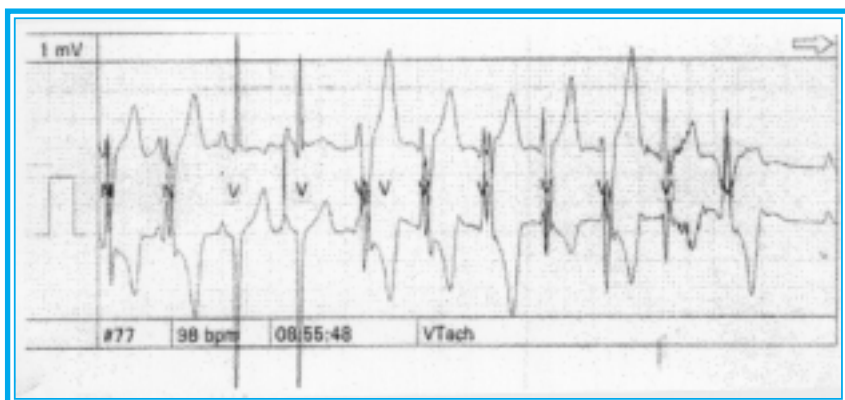


Рис. 1. Пароксизм желудочковой тахикардии – "пируэт".

гистрированы пароксизмы наджелудочковой тахикардии, у 5 – "пробежки" желудочковой тахикардии типа "пируэт" (рис. 1).

Во второй подгруппе удлинение интервала  $Q-T$  выявлено у 57 (42,2%) школьников, у 40,4% в анамнезе имели место пароксизмы сердцебиения. При суточном мониторировании ЭКГ у 9 (15,8%) обследованных зарегистрированы нарушения ритма сердечной деятельности: у 2 – наджелудочковые тахикардии и экстрасистолия, у 7 – групповые желудочковые экстрасистолы.

При эхо-КГ из 85 школьников с удлиненным интервалом  $Q-T$  патология внутрисердечных структур обнаружена у 35 (41,2%): у 2 – дефект межжелудочковой перегородки, у 5 – дефект межпредсердной перегородки (вторичный), у 28 – пролапс створок митрального клапана (у 67,8% с различной степенью митральной регургитации), клинически манифестируемый поздним систолическим шумом в сочетании со среднесистолическим щелчком митрального клапана (систолический ритм галопа; рис. 2).

При обследовании двух семей с наследственной глухонемой выявлено следующее: первая семья – брат (8 лет) и сестра (9 лет) – глухонемые, отец (39 лет) и мать (32 года) – глухонемые, дед по отцу (в 38 лет умер от сердечной патологии) – глухонемой; вторая семья: сестра (умерла в возрасте 3 лет от патологии серд-

ца) – глухонемая, брат (14 лет) – глухонемой, мать (39 лет) – глухонемая, отец (41 год) – здоров, бабушка по матери (умерла в 29 лет от сердечной патологии) – глухонемая (рис. 3).

При определении концентрации электролитов в сыворотке крови у школьников с удлинением интервала  $Q-T$  выявлены гипомagneмизация (концентрация магния в сыворотке  $0,61 \pm 0,08$  ммоль/л) и гипокалиемия (концентрация калия в сыворотке  $2,71 \pm 0,09$  ммоль/л).

У 5 пациентов пароксизмы желудочковой тахикардии были купированы болюсным внутривенным введением 5 мг обзидана на фоне инфузии 20 мл кормагнезина-200 в 100 мл 5% раствора глюкозы в течение 30 мин.

Всем пациентам (35) исследуемой группы, у которых удлине-

ние интервала  $Q-T$  сочеталось с нарушениями ритма сердечной деятельности, было проведено следующее лечение: анаприлин по 10 мг 2 раза в сутки и магнерот по 2 таблетки 3 раза (200 мг магния) в сутки в течение 3 мес. За период наблюдения ни у одного из них не было отмечено эпизодов нарушения ритма сердечной деятельности и потери сознания.

На повторной ЭКГ отмечено достоверное ( $p < 0,01$ ) укорочение интервала  $Q-T$  практически в 2 раза, т.е. отклонение длительности интервала  $Q-T$  от длительности  $Q-T_c$  составило  $0,024 \pm 0,009$  с.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Внезапная смерть лиц молодого возраста относится к числу актуальных современных медико-биологических проблем. Одной из причин внезапной смерти являются врожденные формы синдрома удлинения интервала  $Q-T$ , вошедшие в клиническую кардиологическую практику под именами авторов, впервые описавших их: синдром Jervell-Lange-Nielsen – удлинение интервала  $Q-T$  с эпизодами потери сознания у детей с наследственной глухонемой, и синдром Romano-Ward – удлинение интервала  $Q-T$  с эпизодами потери сознания у детей без нейросенсорной патологии [5, 9, 13].

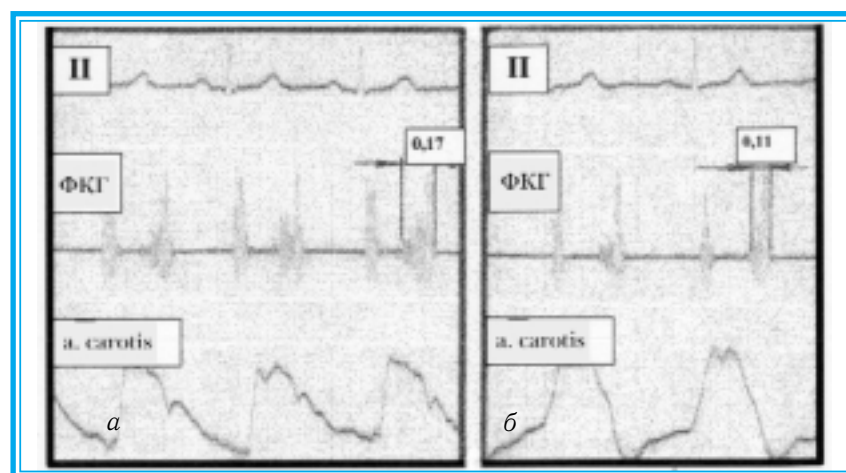


Рис. 2. ФКГ и сфигмограмма сонной артерии до (а) и после (б) лечения (анаприлин и магнерот).

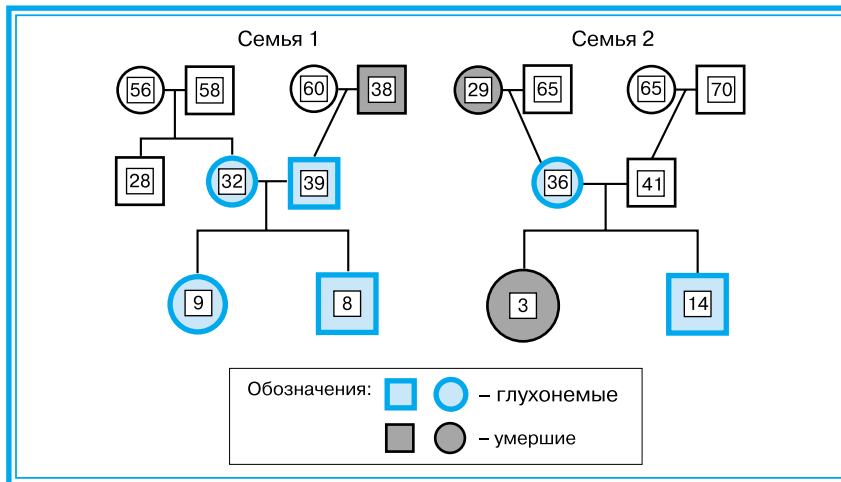


Рис. 3. Родословные семей с наследственной глухотой.

Согласно данным разных авторов, летальность при врожденных формах удлинения интервала  $Q-T$  достигает 73%: 20% в 1-й год после первого эпизода потери сознания и около 50% в течение 10 лет [7, 10].

В настоящее время интенсивно изучаются генетические механизмы развития врожденных форм синдрома удлинения интервала  $Q-T$ : синдром Jervell-Lange-Nielsen имеет аутосомно-рецессивный тип наследования, синдром Romano-Ward – аутосомно-доминантный.

Предположение о генетической гетерогенности врожденных форм синдрома удлинения интервала  $Q-T$  было подтверждено результатами ряда исследований, проведенных в последние несколько лет: выявлены мутации в нескольких генах, кодирующих синтез белков, участвующих в работе или регулирующих работу ионных каналов сарколеммы, отвечающих за процессы деполяризации и реполяризации кардиомиоцитов [3, 4]. Идентификация мутаций и выявление связанных с ними функциональных изменений в работе ионных каналов может иметь терапевтическое значение.

Врожденный синдром удлинения интервала  $Q-T$  представляет собой генетически гетерогенное заболевание, при котором в патологический процесс вовлекаются более 5 различных локусов хро-

мосом. Установлено 4 гена, определяющих развитие врожденного удлинения интервала  $Q-T$ . Один ген кодирует натриевый канал (SCN5A), два гена – калиевые каналы (HERG и KvLQT1) и один является модулятором работы калиевого канала (IsK). Поскольку эти каналы активируются и инактивируются в различные отрезки времени потенциала действия, то по форме волны  $T$  на ЭКГ можно судить о возможных генных дефектах [2, 11, 12].

Пресимптомной диагностики у пациентов, у которых возможно развитие указанных симптомов, недостаточно. Более того, патофизиологически необоснованная медикаментозная терапия может повысить риск развития угрожающих жизни аритмий. В связи с этим выявление пациентов, у которых возможно развитие аритмий, и определение генных дефектов являются актуальными проблемами.

В 1985 г. P.J. Schwartz [10] предложил набор диагностических критериев врожденных форм синдрома удлинения интервала  $Q-T$ : “большие” критерии – удлинение интервала  $Q-T$  ( $Q-T_c > 440$  мс), наличие в анамнезе эпизодов потери сознания и наличие синдрома удлинения интервала  $Q-T$  у членов семьи; “малые” критерии – врожденная нейросенсорная глухота, эпизоды альтернации волны  $T$ , медленный сердечный ритм (у детей) и пато-

логическая желудочковая реполяризация.

В наших наблюдениях из 198 школьников со снижением слуха различной степени и нарушениями речи у 42,9% (85 детей) выявлено удлинение интервала  $Q-T$  в среднем на  $0,045 \pm 0,0012$  с по сравнению с  $Q-T_c$ , у 24,7% сочетающееся с эпизодами потери сознания, приступами сердцебиения, перебоями в работе сердца.

В многочисленных работах доказана генетически predetermined роль дефицита магния в формировании удлинения интервала  $Q-T$ , сочетающегося с врожденной дисплазией соединительной ткани, клинически манифестирующей пролапсом створок митрального или трехстворчатого клапана [1]. Нами также выявлено сочетание удлинения интервала  $Q-T$  и пролапса створок митрального и трехстворчатого клапанов с недостаточностью замыкательной функции различной степени выраженности в 32,9% наблюдений, что может свидетельствовать о суммарном механизме возникновения пароксизмов желудочковой тахикардии: нарушение реполяризации и возникновение эктопического очага в миокарде вследствие механического раздражения из-за резкого пролабирования створок клапанов.

Результаты лечения подтверждают гипотетическую схему развития нарушений ритма сердечной деятельности у пациентов с врожденным синдромом удлинения интервала  $Q-T$ : на фоне лечения бета-блокаторами и магнеротом нарушений ритма сердечной деятельности не зарегистрировано.

Таким образом, результаты проведенного обследования и лечения свидетельствуют о высокой частоте сочетания удлинения интервала  $Q-T$ , обусловленного генетической гетерогенностью, с дефектом соединительной ткани клапанного аппарата и, возможно, дефицитом магния, что является причиной возникновения на-

рушений сердечного ритма у детей с нейросенсорной тугоухостью.

Препараты магния, в частнос-

ти магнерот, в сочетании с бета-блокаторами могут быть эффективным средством профилактики пароксизмов желудочковой тахи-

кардии при врожденных формах синдрома удлинения интервала  $Q-T$ .

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Степура О.Б., Мельник О.О., Мартынов А.И.* Применение Магнерота у больных пролапсом митрального клапана: Труды I международного научного форума "Кардиология-99". - М., 1999. - С. 229-233.
2. *An R.-H., Bangalore R., Rosero S.Z., Kass R.S.* Lidocaine block of LQT-3 mutant human  $Na^+$  channels // *Circ Res.* - 1996. - Vol. 79. - P. 103-108.
3. *Curran C., Atkinson D., Timothy K.* et al. Locus heterogeneity of autosomal dominant long  $Q-T$  syndrome // *J. Clin. Invest.* - 1993. - Vol. 93. - P. 799-803.
4. *Dean J.C.S., Cross S., Jennings K.* Evidence of genetic and phenotypic heterogeneity in the Romano-Ward syndrome // *J. Med. Genet.* - 1993. - Vol. 30. - P. 947-950.
5. *Jervell A., Lange-Nielsen F.* Congenital deaf-mutism, functional heart disease with prolongation of the  $Q-T$  interval and sudden death // *Amer. Heart. J.* - 1957. - Vol. 54. - P. 59-68.
6. *Moss A.J.* The long  $Q-T$  interval syndrome // *Amer. J. Cardiol.* - 1997. - Vol. 79 (6A). - P. 17-19.
7. *Neyroud N., Tesson F., Denjoy I.* et al. A novel mutation in the potassium channel gene  $KvLQT1$  causes the Jervell and Lange-Nielsen cardioauditory syndrome // *Nature Genet.* - 1997. - Vol. 15. - P. 186-187.
8. *Roden D.M., Lazzara R., Rosen M.* et al. Multiple mechanisms in the long- $Q-T$  syndrome. Current knowledge, gaps and future directions. // *Circulation.* - 1996. - Vol. 94. - P. 1996-2012.
9. *Romano C., Gemme G., Pongiglione R.* Aritmie cardiache rare dell'eta pediatrica // *Pediatrica.* - 1963. - Vol. 45. - P. 658-683.
10. *Schwartz P.J.* Idiopathic long  $Q-T$  syndrome: progress and questions // *Amer. Heart. J.* - 1985. - Vol. 111. - P. 399-411.
11. *Schwartz P.J., Priori S.G., Locati E.H.* et al. Long  $Q-T$  syndrome patients with mutations of the  $SCN5A$  and  $HERG$  genes have different responses to  $Na^+$  channel blockade and to increase in heart rate. Implications for gene-specific therapy // *Circulation.* - 1995. - Vol. 92. - P. 3381-3386.
12. *Wang D.J., Yazawa K., Makita N.* et al. Pharmacological targeting of the long  $Q-T$  mutant sodium channels // *J. Clin. Invest.* - 1997. - Vol. 99. - P. 1714-1720.
13. *Ward O.C.* New familial cardiac syndrome in children // *J. Irish. Med. Assoc.* - 1964. - Vol. 54. - P. 103-106.

# # #



# Рефлюкс-эзофагит: эндоскопические и морфологические параллели

Т.П. Пинчук, И.Е. Галанкина, М.М. Абакумов, С.В. Волков

(Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва)

**Ш**ирокое внедрение в клиническую практику гибких эндоскопов способствовало дальнейшему развитию эзофагоскопии. Информативность фиброэзофагоскопии и высокая достоверность ее результатов во многом обусловлены возможностью получения материала для гистологического и цитологического исследований [2]. Гистологическое исследование биоптатов при установленном клиническом диагнозе “рефлюкс-эзофагит” необходимо по нескольким причинам.

Во-первых, для подтверждения диагноза [1]. Как известно, при рефлюкс-эзофагите не всегда отмечается корреляционная зависимость между визуальной картиной и гистологически выявляемыми изменениями. При эндоскопии эзофагит может выявляться реже или чаще, чем при гистологическом исследовании [3], что, возможно, связано с основной патологией, которая сопровождается эзофагитом [7].

Во-вторых, для определения длительности лечения. Проведенные в последние годы исследования показали, что для получения стойкого клинического эффекта продолжительность лечения рефлюкс-эзофагита целесообразно устанавливать, исходя из обратного развития гистологической картины [4, 5].

В-третьих, для своевременной диагностики осложнений рефлюкс-эзофагита. Особенно актуальна диагностика пищевода Барретта (ПБ), поскольку он является предраковым состоянием и характеризуется наличием в биоптате слизистой оболочки дис-

тального отдела пищевода специализированного цилиндрического эпителия (неполная кишечная метаплазия) или специализированного кишечного эпителия [6]. Связанная с кишечной метаплазией цилиндрического эпителия дисплазия свидетельствует о высоком риске развития аденокарциномы [1]. Как показали исследования, только в 60,8% наблюдений ПБ может быть установлен или заподозрен на основании результатов эндоскопического исследования [8]. Кроме того, при пептической стриктуре пищевода гистологическое исследование позволяет обнаружить развитие плоскоклеточного рака в этой области [1, 2].

Первыми признаками гастроэзофагеального рефлюкса считают гистологически выявленное воспаление и кишечную метаплазию слизистой оболочки в области кардиоэзофагеального перехода (КЭП), которые могут наблюдаться и при нормальной эндоскопической картине [10]. В то же время отмечают, что интестинальная метаплазия слизистой оболочки кардиального отверстия не всегда приводит к развитию ПБ [9].

Цель данного исследования – оценка морфологических изменений слизистой оболочки дистального отдела пищевода и кардиального отверстия в зависимости от степени выраженности визуальных изменений, выявленных при эндоскопическом исследовании.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением находилось 14 больных (5 мужчин и 9 жен-

щин) с эндоскопически выявленным рефлюкс-эзофагитом. Средний возраст больных составил  $57,4 \pm 4,3$  года. Восемь больных были госпитализированы с диагнозом “острая непроходимость пищевода вследствие обтурации мягким инородным телом”, один – “дисфагия”, 4 – “холецистопанкреатит”, один – “острый аппендицит”.

При обследовании в первые часы после госпитализации всем пациентам выполнена эзофагогастродуоденоскопия. У 8 больных удалено мягкое инородное тело – фрагмент пищи, в основном мясной. После детального осмотра пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки и выявления рефлюкс-эзофагита различной степени выраженности получали материал для гистологического исследования методом щипцевой биопсии – кусочки слизистой оболочки дистального отдела пищевода и КЭП. У больных с рубцовым сужением пищевода бранши щипцов вводили в стриктуру и там открывали их, плотно прижимая к тканям. Полученный материал маркировали и помещали в разные флаконы. Подготовку препаратов к исследованию под световым микроскопом проводили по стандартной методике.

Для оценки степени поражения слизистой оболочки пищевода в результате действия агрессивного содержимого желудка использовали эндоскопическую классификацию, предложенную M. Savary и G. Miller (1978), в которой выделено 4 степени тяжести рефлюкс-эзофагита [11]:

I степень (линейное поражение) – отмечаются диффузная

или очаговая гиперемия слизистой оболочки дистального отдела пищевода и несдвигающиеся эрозии, которые распространяются вверх от кардиального отверстия;

II степень (сливное поражение) – можно видеть сливающиеся эрозии, которые, однако, не захватывают всю поверхность слизистой оболочки;

III степень (циркулярное поражение) – воспалительные и эрозивные изменения сливаются, поражая всю окружность пищевода;

IV степень (стенозирующее поражение) – на фоне циркулярного поражения отмечаются рубцовые изменения, язвы, пищевод Баретта.

На основании результатов эндоскопического и гистологического исследований больные были разделены на две группы. В первую вошли пациенты (10) с эндоскопической картиной неосложненного катарального и эрозивного рефлюкс-эзофагита, у которых выявлены поверхностные повреждения слизистой оболочки пищевода. Согласно приведенной выше классификации, у них установлена I–III степень тяжести патологического процесса. Во вторую группу включены 4 пациента с рефлюкс-эзофагитом IV степени.

У всех больных первой группы выявлена гиперемия слизистой оболочки дистального отдела пищевода. У одного больного были гиперемированы вершины складок слизистой оболочки, у 9 отмечалась диффузная гиперемия слизистой оболочки на фоне умеренно выраженного отека. Неполное смыкание кардиального сфинктера отмечено у всех 11 пациентов, при этом у 7 из них он был расположен на расстоянии 1,5–6 см выше диафрагмы по отметке гастроскопа с образованием кардиальной (у 6) и кардиофундальной (у одного) аксиальной грыжи. У 2 больных эти изменения появились на фоне ранее перенесенного химического ожога пищевода. При этом в средне- и верхнегрудном отделах пищевода определялась эпители-

зированная рубцовая стриктура диаметром от 1,4 до 0,6 см и протяженностью от 1,5 до 3 см. Изменения желудка были представлены хроническим поверхностным (у 6), гипертрофическим зернистым (у одного) и атрофическим (у 3) гастритом. На фоне атрофии слизистой оболочки у одного пациента в антральном отделе выявлены два полипа диаметром до 0,4 см, слизистая оболочка которых была гладкой и блестящей. У одного больного в субкардиальном отделе желудка на задней стенке была обнаружена небольшая подслизистая опухоль до 1 см в основании, возвышавшаяся над окружающей слизистой оболочкой на 0,5 см. При гистологическом исследовании биоптата слизистой оболочки над этой опухолью обнаружены гладкомышечные волокна. У всех пациентов отмечались умеренный отек и гиперемия слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки. У 8 больных на этом фоне обнаружены лимфангиэктазии, являющиеся косвенным признаком хронического панкреатита. Острые эрозии луковицы двенадцатиперстной кишки выявлены у одного больного. Следует подчеркнуть, что дуоденогастральный рефлюкс желчи выявлен у 6 из 10 больных.

При биопсии слизистой оболочки пищевода было отмечено ее уплотнение. Результаты гистологического исследования слизистой оболочки пищевода свидетельствовали о наличии в ней очаговой (у 2 больных) и диффузной (у 2) лимфо- (у 2) и лейкоцитарной (у 2) инфильтрации, очаговой базальноклеточной пролиферации (у 2), скопления слизеобразующих желез, фиброзе стромы в субэпителиальных слоях (у 2). Выявлены также реактивные изменения эпителия, характеризовавшиеся развитием паракератоза (у 10), гиперкератоза (у 3) и акантоза (у 3) эпителиальных клеток.

Микроскопические изменения слизистой оболочки КЭП варьировали в достаточно широком диапазоне. Умеренное хроническое

воспаление, проявлявшееся очаговой лимфоцелочной инфильтрацией, которая распространялась на собственную мышечную пластинку, обнаружено у 2 больных.

Выраженное хроническое воспаление в виде диффузной лимфоцелочной инфильтрации с образованием лимфом в фиброзированной строме (6) и очаговой плазморрагией (1), переходившее на собственную мышечную пластинку, выявлено у 7 больных.

Резко выраженное воспаление, проявления которого отличались от описанной выше картины более глубокими изменениями вплоть до повреждения гладкомышечных клеток и стертости строения всей слизистой оболочки, диагностировано у 2 больных.

Во второй группе больных с глубоким повреждением стенки пищевода у 3 выявлены декомпенсированные рубцовые стриктуры дистального отдела пищевода, у одного – пептическая язва дистального отдела пищевода (язва Квинке). Выше циркулярного концентрического сужения нижнегрудного отдела пищевода определялось супрастенотическое расширение пищевода до 3,5 см. Диаметр сужения не превышал 3–5 мм. Вход в стриктуру был представлен рубцовой и грануляционной тканью с очаговыми наложениями фибрина. Над сужением на фоне гиперемии слизистой оболочки определялись острые эрозии продольной формы с налетом фибрина, которые распространялись выше сужения на 3–4 см. У одного больного над сужением на задней стенке был обнаружен дивертикул диаметром до 2 см и глубиной до 3 мм. Только у одного больного через сужение удалось провести фиброbronхоскоп диаметром 5 мм. Протяженность сужения составила 2,5 см. У этого пациента диагностированы фиксированная кардиальная грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, атрофический гастродуоденит, дуоденогастральный рефлюкс желчи.

При гистологическом исследо-

вании материала, полученного при биопсии стенки пищевода в области стриктуры, у одного больного выявлена умеренно выраженная дисплазия цилиндрического эпителия (пищевод Баретта), у одного – язвенный эзофагит с реактивными изменениями эпителия. У одного больного обнаружен плоскоклеточный рак с изъязвлением. Принимая во внимание результаты исследований, проведенных в последние годы [1, 6, 8], можно предполагать, что у данных больных пищевод Баретта и плоскоклеточный рак развились вследствие длительно существовавшего рефлюкс-эзофагита.

Язва дистального отдела пищевода имела овальную форму, располагалась на 1 см выше зубчатой линии. Глубина дефекта – 0,2 см, диаметр – 1 см. Края язвы были плоскими, представлены гиперемированной и несколько отечной слизистой оболочкой. Проксимальнее дефекта на сли-

зистой оболочке пищевода определялись острые эрозии щелевидной формы с чистым дном. Кардиоэзофагеальный переход был смещен на 4 см выше диафрагмы, при этом кардиальный и частично фундальный отделы желудка располагались выше диафрагмы. Изменения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки соответствовали атрофическому гастриту и хроническому катаральному дуодениту с признаками хронического панкреатита. Отмечался дуоденогастральный рефлюкс желчи.

При микроскопическом исследовании материала, полученного при биопсии слизистой оболочки пищевода, выявлена некротизированная ткань. В биоптате слизистой оболочки КЭП определялись признаки выраженного хронического воспаления, которое распространялось на собственную мышечную пластинку.

Таким образом, проведенное

исследование показало, что при рефлюкс-эзофагите гистологические изменения слизистой оболочки дистального отдела пищевода по степени выраженности коррелировали с визуальными изменениями. В то же время микроскопическая картина слизистой оболочки КЭП не зависела от степени тяжести рефлюкс-эзофагита. Выявленные в ней патологические изменения были достаточно глубокими при любой степени тяжести рефлюкс-эзофагита и во всех случаях распространялись на собственную мышечную пластинку. Полагаем, что гистологические изменения слизистой оболочки КЭП возникают раньше, чем аналогичные изменения слизистой оболочки дистального отдела пищевода, и могут быть гистологическим маркером начальной стадии рефлюкс-эзофагита в отсутствие его других признаков.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кубышкин В.А., Корняк Б.С. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. – М., 1999 – 208 с.
2. Тамулевичюте Д.И., Витенас А.М. Болезни пищевода и кардии. – М.: Медицина, 1986. – 224 с.
3. Boyd E.J. The prevalence of esophagitis in patients with duodenal ulcer or ulcer-like dyspepsia // Amer. J. Gastroenterol. – 1996. – Vol. 91, N 8. – P. 539–1543.
4. Cordova-Villalobos J.A., Ramizer-Barda E.J., Ramizer-Covarrubias J.C. Esophagitis por reflujo: estudio comparativo entre lansoprazol y omeprazol como terapia a corto plazo, informe preliminar // Rev. Gastroenterol. Mex. – 1996. – Vol. 61, N 4. – P. 306–309.
5. De-Giacomo C., Bawa P., Franceschi M. et al. Omeprazole for severe reflux esophagitis in children // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 1997. – Vol. 24, N 5. – P. 528–532.
6. Dumoulin F.L., Terjung B., Neubrand M. et al. Treatment of Barrett's esophagus by endoscopic argon plasma coagulation // Endoscopy. – 1997. – Vol. 29, N 8. – P. 751–753.
7. Frobert O., Funch-Jensen P.M., Jacobson N.O. et al. Ovre endoskopi hos patienter med angina pectoris og normal koronararteriografi // Ugeskr. Laeger. – 1996. – Vol. 158, N 23, – P. 3319–3323.
8. Grunewald M., Vieth M., Kreibich H. et al. Untersuchungen zum Stand der Diagnostik des Barrett-Osophagus. Eine Analyse von 1000 histologische diagnostierten Fallen // Dtsch. Med. Wschr. – 1997. – Vol. 122, N 14. – P. 425–426.
9. Morales T.G., Bhattacharyya A., Johnson C., Sampliner R.E. Is Barrett's esophagus associated with intestinal metaplasia of the gastric cardia? // Amer. J. Gastroenterol. – 1997. – Vol. 92, N 10. – P. 1818–1822.
10. Oberg S., Petrs J.H., DeMeester T.R. et al. Inflammation and specialized intestinal metaplasia of cardiac mucosa in a manifestation of gastroesophageal reflux disease // Ann. Surg. – 1997. – Vol. 226, N 4. – P. 522–530.
11. Savary M., Miller G. The esophagus handbook and atlas of endoscopy. – Solothurn (Switzerland): Gassman, 1978. – P. 135–142.

# # #

# Основные результаты научных исследований по комплексным проблемам медицины, выполненных в России в 1999 г.

(По данным межведомственных научных советов)

Н.И. Фролов, Л.А. Нестерова

(Президиум Российской академии медицинских наук)

**В** 1999 г. исследования проводили в рамках “Основных направлений развития медицинской науки в Российской Федерации на 1998–2000 гг.”, утвержденных постановлением Президиума РАМН № 91 от 4 июня 1997 г., с их корректировкой на 1999 г., утвержденной постановлением Президиума РАМН № 71 от 28 апреля 1999 г.

В научных исследованиях по комплексным проблемам медицины, выполненных в Российской Федерации, приняли участие более 18 тыс. научных сотрудников, в том числе более 3,5 тыс. докторов и 8 тыс. кандидатов наук.

Завершено 2064 из 5808 выполнявшихся научных тем. Анализ полученных материалов показал, что 31,3% из завершенных НИР являются охраноспособными. Из бюджета РАМН и Минздрава РФ финансировалось 67% завершенных НИР, из дополнительных источников – 33%. Дополнительное финансирование завершенных НИР распределилось следующим образом: 21,2% – за счет федеральных программ, 12,8% – отраслевых, 16,1% – региональных, 1,3% – президентских, 4,0% – международных, грантами РФФИ обеспечены 12,8%, из других источников финансировались 31,8%.

Научная продукция, полученная в 1999 г., представлена 418 новыми теоретическими знаниями

(научными фактами, закономерностями, явлениями), 382 зарегистрированными патентами на изобретения, 343 новыми методами диагностики, реабилитации, профилактики и диспансеризации, 29 санитарными правилами и нормами, 158 новыми лекарственными и иммунобиологическими препаратами, из которых разрешены к применению приказом Минздрава РФ 44 и начато серийное производство 31 препарата. Кроме того, разработано 112 изделий медицинского назначения (приборы, инструменты и т.д.), из которых разрешены к применению 30 и начато серийное производство 22 изделий. Подготовлено 127 нормативных и 24 законодательных документа, 45 информационных баз данных, 26 математических моделей и 66 программных средств для ЭВМ.

Результаты завершенных научных исследований отражены более чем в 17 тыс. публикаций в журналах (всего – более 28 тыс. публикаций), в том числе 1395 – за рубежом. Издано 339 монографий, 147 учебников и 481 пособие для врачей и научных работников. Разработано 125 новых программ обучения студентов и специалистов. Защищено 579 докторских и 1913 кандидатских диссертаций.

Наиболее значимые результаты научных исследований, полученные в 1999 г., распределились следующим образом.

## НОВЫЕ НАУЧНЫЕ ФАКТЫ, ЗАКОНОМЕРНОСТИ, ЯВЛЕНИЯ

■ Установлены: зависимость показателя уровня эстриола в крови беременных от пола плода; повышение уровня альфа-протеина в крови беременных при врожденных пороках развития плода; высокая эффективность 17-оксипрогестерона как маркера врожденной патологии коры надпочечников при пренатальном скрининге (**НЦ акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН**).

■ Установлены ингибирование экспрессии онко-

гена BCR/ABL и p53-индуцируемый апоптоз при действии антисмысловых олигонуклеотидов BCR/ABL на суспензионные культуры Ph<sup>+</sup>-клеток костного мозга и периферической крови при хроническом миелолейкозе. Разработана система генетического мониторинга трансплантаций костного мозга (ТКМ), основанная на тестировании высокоинформативных мультиаллельных полиморфизмов в ДНК. Установлена возможность образования у ре-



ципиента при разногруппной аллогенной ТКМ от HLA-идентичного донора, интенсивной полихимиотерапии и общем облучении гибридных клеточек кровяной ткани донора и реципиента, способных к формированию эритроцитов смешанного антигенного фенотипа (**Гематологический НЦ РАМН**).

■ Получены данные о роли цитокинов в патогенезе апластической анемии, подтверждающие иммунологическую природу этого заболевания (**Российский НИИ гематологии и трансфузиологии МЗ РФ**).

■ Показано, что наследственный эритроцитоз (НЭ) не сцеплен с локусами гена эритропоэтина и гена рецептора к эритропоэтину. Доказана локализация гена НЭ в хромосоме 11q23 (**Чувашский ГУ Минобразования РФ**).

■ Выявлена корреляция степени снижения уровня H1-подобного гистона в крови больных псориазом с тяжестью его клинического течения, что позволяет рекомендовать этот показатель в качестве патогенетического критерия активности патологического процесса (**ЦНИ кожно-венерологический ин-т МЗ РФ**).

■ Исследование экспрессии изоформ цитохрома P-450 в опухолях печени различного происхождения позволило опровергнуть общепринятое мнение о его низкой метаболической активности в опухолевой ткани и предположить, что высокий уровень изоформ цитохрома P-450 в опухоли может внести существенный вклад в биотрансформацию противоопухолевых препаратов (**РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН**).

■ Выявлены патогенетические механизмы воздействия лазерного излучения на внеклеточные компоненты соединительной ткани у больных с ревматическими, хроническими неспецифическими заболеваниями легких и заболеваниями сосудов нижних конечностей (**ГНЦ лазерной медицины МЗ РФ**).

■ Показано, что фосфоинозитиды, арахидоновая кислота и простагландины играют важную роль в патогенезе рассеянного склероза, опосредованно участвуя в демиелинизации (**Тверская ГМА МЗ РФ**).

■ Выявлена роль эксайтотоксических механизмов в патогенезе центральных двигательных нарушений при боковом амиотрофическом склерозе. Открыты новые точечные мутации в гене ГТФ-циклогидролазы при ДОФА-зависимой торсионной дистонии. Выявлена экспансия СТГ-повторов, установлена корреляция между числом триплетов и неврологическим и когнитивным дефицитом при миотонической дистрофии (**НИИ неврологии РАМН**).

■ Установлено, что при возрастании экспансии до более 1000 СТГ-повторов в гене миотонической дистрофии отмечаются значительное уменьшение возраста начала заболевания и усиление церебральных и экстрацеребральных проявлений по сравнению с миотоническими симптомами (**Башкирский ГМУ МЗ РФ**).

■ Установлены (по материалам вскрытия) неизвестные ранее явления: интраселлярная гипертензия гипофиза человека, заключающаяся во внезапном увеличении объема гипофиза (что приводит к его сдавлению в замкнутом пространстве турецкого седла), обусловленном совокупным действием интра- и экстрагипофизарных факторов при критических состояниях организма человека (шок, коллапс, кома

и др.); сегментарное строение артериального круга большого мозга человека, заключающееся в том, что система ветвящихся артерий дискретна и состоит из сегментов, которые объединяются в области бифуркации посредством анатомических образований-сочленений, чаще всего представляющих собой фиброзно-эластические кольца, к которым по периметру прикрепляются мышечные клетки сочленяющих метамеров (**Российский научно-исследовательский нейрохирургический ин-т им. А.Л. Поленова МЗ РФ**).

■ Научно обоснована последовательность путей повреждения нейронов при заболеваниях ЦНС, доказана ключевая роль нарушений нейронального кальциевого гомеостаза и образования антител к глютаматным рецепторам (**НЦ здоровья детей РАМН**).

■ Установлены различия в характеристиках связывающего белка дельта-опиоидных рецепторов при развитии тревожных состояний и белка, обеспечивающего транспорт серотонина через пресинаптическую мембрану, что важно для понимания патогенеза фобических расстройств (**НЦ психического здоровья РАМН**).

■ Установлено, что активность экзо-АТРаз в альвеолоцитах значительно выше, чем в клетках других тканей, а это способствует локальному накоплению аденозина, который модулирует пролиферацию клеток и апоптоз, воздействуя таким образом на гипертрофию гладкомышечной стенки дыхательных путей – основной механизм гиперреактивности бронхов (**МГУ им. М.В. Ломоносова Минобразования РФ, МИНТХТ, РГМУ МЗ РФ, НИИ пульмонологии МЗ РФ**).

■ Получена новая информация о значении оптической изомерии для биологической активности синтетических иммунно- и гемостимулирующих пептидов. Представлены данные об особенностях биологического действия импульсного нейтронного излучения. Показана эффективность нейтронов в сочетании с редкоизионизирующим излучением при лучевой терапии ряда опухолей. Обоснована и разработана технология нейтрон-захватывающей терапии в комбинации с терапией быстрыми нейтронами (**Медицинский радиологический НЦ РАМН**).

■ Получены новые научные факты, свидетельствующие, что производные аминокислот, содержащие карбоксильную группу, обладают свойством ограничивать зону некроза миокарда, характеризуются низкой токсичностью и оказывают антиаритмическое действие (**Мордовский ГМУ МЗ РФ**).

■ Установлено, что эндотоксикоз является одной из причин развития посттравматического иммунодефицита (**НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, КЗ СПб**).

■ Проведено раздельное определение *in vivo* пепсинового и триптазного протеолиза: пепсиновый протеолиз топографически связан с проксимальными отделами желудка, в антропилорическом отделе проявляют активность не только пепсины, но и протеиназы поджелудочной железы (**Санкт-Петербургская ГМА им. И.И. Мечникова МЗ РФ**).

■ Выявлена ранее не описанная гистологическая форма фокально-сегментарного гломерулосклероза – изменения клубочков по типу виноградных гроздьев, имеющая более тяжелый прогноз (**ММА им. И.М. Сеченова МЗ РФ**).



Установлено, что в патогенезе нефротического синдрома у детей участвуют интерлейкин-2, интерлейкин-8 и фактор некроза опухоли, повышение уровня последнего обуславливает развитие стероид-резистентных вариантов нефротического синдрома (**НИИ педиатрии НЦ здоровья детей РАМН**).

■ Выяснены морфогистохимические, биохимические и иммунологические аспекты воспалительной деструкции менисков коленного сустава у больных ревматоидным артритом. Создана классификация стадий воспалительной деструкции менисков у больных ревматоидным артритом (**Саратовский НИИТО МЗ РФ**).

■ Сформулировано новое представление о патогенезе болезни Шойермана–Мау и дано определение этой патологии как системного многофакторного заболевания соединительной ткани, характеризующегося генетически детерминированным нарушением соединительнотканых хрящевых структур тканей позвоночника к повреждающему действию факторов, вызывающих локальный оксидативный стресс (**Новосибирский НИИТО МЗ РФ**).

■ Получены новые фундаментальные данные об адсорбции основных белков плазмы крови (альбумина, фибриногена и глобулина) и адгезии тромбоцитов на поверхность твердых тел. Показана возможность регулирования процессов взаимодействия биоматериалов с кровью и ее компонентами на молекулярном, клеточном и системном уровнях путем варьирования природы иммобилизованных функциональных химических групп (химическая модификация) или степени микрогетерогенности поверхности (физическая модификация). На основании результатов этих исследований разработано новое направление в области создания искусственных органов – биоимитирование, имеющее не только фундаментальное, но и большое практическое значение (**НИИ трансплантологии и искусственных органов МЗ РФ, Государственный химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева Минобразования РФ**).

■ Установлена сцепленность гена каталазы и гена NO-синтазы при развитии диабетической нефропатии (**Эндокринологический НЦ РАМН**).

■ Получены данные о важной роли конечной части генома (теломера) в развитии процессов старения, создана теломерная теория старения (**Ин-т биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН**).

■ Охарактеризована структура молекулярной патологии генов EХТ1 и EХТ2 при множественной экзостозной хондродисплазии и показана вовлеченность этих генов в генез хондро- и остеогенных сарком. Выявлены точковые мутации и структурные перестройки генов EХТ1 и EХТ2 (**Медико-генетический НЦ РАМН**).

■ Получены данные о межмолекулярных механизмах взаимодействия белков в мембранных и растворимых цитохром-Р-450-содержащих монооксигеназных системах. С помощью высокоточной биосенсорной техники восстановления цитохромов Р-450 и флавоцитохромов изучена возможность создания полусинтетических ферментных систем, окисляющих химические соединения как экзогенного (лекарственные препараты, яды и др.), так и эндогенного (холестерин, некоторые гормоны) происхождения (**НИИ биомедицинской химии РАМН**).

■ Установлены новые механизмы формирования антигенраспознающего репертуара Т-лимфоцитов путем анализа распознавания тимоцитами пептидных эпитопов в составе молекул главного комплекса гистосовместимости стромальных клеток тимуса (**Институт прикладной генетики ГК «Биопрепарат»**).

■ Получено и охарактеризовано моноклональное антитело LT-4F1 CD23, позволяющее оценивать некоторые стадии иммунного ответа, связанного с развитием аллергических и воспалительных процессов, при оценке иммунного статуса человека (**ГНЦ РФ – Ин-т иммунологии МЗ РФ**).

■ Разработана теория неонатального развития структурной основы межполушарной асимметрии речедвигательного центра, показана гетерохронность его развития в левом и правом полушариях в постнатальном онтогенезе (**НИИ мозга РАМН**).

■ Выявлены потенциальные маркеры наследственной предрасположенности к алкоголизму: дефицит дофаминовой нейромедиаторной системы у больных с наследственным алкоголизмом и высокая встречаемость аллелей А1 гена DRD2 и гена DRD4 у больных алкоголизмом с отягощенной наследственностью (**НИИ наркологии МЗ РФ**).

■ Получены приоритетные данные, свидетельствующие, что адаптация к теплу и ее защитные эффекты могут формироваться не только на уровне целого организма, но и на уровне изолированной клетки, при этом ключевые факторы адаптации – HSP70 и NO – участвуют в адаптации на уровне целого организма, но не являются необходимыми факторами адаптации изолированных клеток (**НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН**).

■ Показано, что при блокаде входа внешнего кальция в миоциты сосудистой стенки происходит угнетение не только констрикторных, но и дилаторных гуморальных реакций, причем степень угнетения резистивной функции венозных сосудов скелетной мышцы в 3 раза выше, чем артерий (**НИИ экспериментальной медицины РАМН, СПб**).

■ Обнаружен не известный ранее дополнительный адгезин к фибронектину в структуре коллагенового адгезина стафилококков, что является перспективной его использования в составе вакцины для нового вида иммунотерапии стафилококковой инфекции (**НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова РАМН**).

■ Получены новые данные о механизмах генетической изменчивости вирусов гриппа А (циркулирующих природных штаммов и их реассортантов): доказана роль определенных мутаций в гемагглютинаинах при адаптации к разным хозяевам, которые могут приводить к появлению потенциальных эпидемических вариантов с высоким уровнем репродукции и тропностью к легким млекопитающих и выявлена корреляция между степенью перекрестной иммунной защиты и вариациями первичной структуры гемагглютинаина в антигенной области (**НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского РАМН, НИИ полиомиелита и вирусных энцефалитов РАМН**).

■ Доказано диагностическое и прогностическое значение высокого титра ДНК цитомегаловируса в лейкоцитах периферической крови при развитии клинически выраженной цитомегаловирусной ин-

фекции у больных с ВИЧ-инфекцией (**ЦНИИ эпидемиологии МЗ РФ**).

■ Из штамма *Pseudomonas species SE-G49* выделена новая эндонуклеаза рестрикции (PsiI), узнающая палиндромную последовательность из шести АТ-нуклеотидов ТТАТАА. Изучены биохимические свойства нового фермента, определены условия его применения в генно-инженерных работах (**НИИ молекулярной биологии и биофизики СО РАМН**).

■ Получены новые данные о своеобразии митохондриального генома, полиморфизме (по ПДРФ-, VNTR-, STR-системам) генов человека, связанных с определенной наследственной патологией у представителей коренных народностей Восточной Сибири (тувинцы, буряты) и русского населения Западной Сибири (**НИИ мед. генетики ТНЦ СО РАМН, ИЦ мед. экологии ВСНЦ СО РАМН**).

■ Из мышечной ткани выделен и охарактеризован новый фактор (MF), оказывающий регулирующее влияние на пролиферативную активность СКК (**НИИ клинической иммунологии СО РАМН**).

■ Раскрыт механизм обратной связи в регуляции эритропоэза: эритропоэтин стимулирует пролифера-

цию и дифференцировку эритроидных клеток (**НИИ клинической иммунологии СО РАМН**).

■ Выявлена высокая активность процесса обратного транспорта холестерина у эвенков в качестве важнейшего антиатерогенного механизма. Сниженные уровни тиреоидных гормонов, инсулина и С-пептида ассоциируются с более низкими уровнями липоидов в крови, отражают особый "экономный" тип метаболизма, характерный для эвенков (**НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН**).

■ Показано, что алкоголизация матери вызывает изменения свойств бензодиазепиновых рецепторов в ткани головного мозга эмбрионов человека, а также приводит к задержке развития синаптических контактов в промежуточном слое коры головного мозга (**НИИ психического здоровья ТНЦ СО РАМН**).

■ Выявлены и изучены новые генотипы риккетсий и ханта-вирусов, циркулирующих на территориях, расположенных восточнее Урала (**НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи РАМН, Омский НИИ природно-очаговых инфекций МЗ РФ**).

## НОВЫЕ МЕТОДЫ, СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ, ДИАГНОСТИКИ И ОРГАНИЗАЦИОННОЙ РАБОТЫ

### Разработаны:

■ метод пластической фрагментации ребер, который принципиально меняет подход к коллапсиргургическим вмешательствам и обеспечивает сохранение фрагментированных ребер в составе целостной грудной стенки; новый вид торакопластики, заключающийся в выполнении фрагментации ребер из отдельных мини-инвазивных доступов (**Алтайский ГМУ МЗ РФ**);

■ диагностический метод – магнитокардиография; метод количественной и качественной оценки субфракционного состава ЛП с помощью малоуглового рентгеновского рассеяния (**НИИ терапии СО РАМН**);

■ метод экстракорпоральной гемокоррекции хронических воспалительных заболеваний придатков матки (**Кемеровская ГМА МЗ РФ**); ДНК-специфические методы выявления серотипов вируса папилломы человека (**ИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН**) и комплексный метод терапии данной патологии с использованием лазера на парах меди (**МГМСУ МЗ РФ, ММА им. И.М. Сеченова МЗ РФ**);

■ методика ликвородиагностики нейросифилиса путем постановки реакции иммобилизации бледных трепонем, обладающая 100% чувствительностью у больных нейросифилисом (**ЦНИ кожно-венерологический ин-т МЗ РФ**);

■ методика лазерной деструкции щитовидной железы с применением Nd-Yag-лазера, позволяющая сохранить ее функцию (**Челябинская ГМА МЗ РФ**);

■ комплексная методика лечения острого деструктивного панкреатита с применением внутрисосудистого лазерного облучения крови с дробным введением контракала в послеоперационном периоде (**Городская клиническая больница № 2 г. Воронежа**);

■ метод эндоскопической уретролитотрипсии гольмиевым (Ho-Yag) лазером "твердых" по минеральной структуре и "фиксированных" или "вколоченных" камней мочеоточника (**РГМУ МЗ РФ**);

■ комплексные методы лечения и профилактики хронической венозной недостаточности путем применения низкоинтенсивного лазерного излучения, магнитных полей, медикаментозного лечения (**Самарский ГМУ МЗ РФ**);

■ методики лечения доброкачественных экзофитных образований кожи с помощью новой хирургической установки "Ланцет-2"; методика использования полупроводниковых и инфракрасных лазеров для лечения келлоидных и гипертрофических рубцов, доброкачественных образований кожи, рубцов после эстетических операций на лице, молочных желез, брюшной стенке (**ИЦ лазерной медицины МЗ РФ**);

■ метод комбинированного лечения рака легкого с использованием новой хирургической установки "Ласка" (**РОИЦ им. Н.Н. Блохина РАМН**);

■ методика комплексного лечения детей, больных лейкозами, с применением низкоинтенсивного лазерного излучения, позволившая снизить частоту развития осложнений после химиотерапии (**НИИ детской онкологии и гематологии РОИЦ им. Н.Н. Блохина РАМН**);

■ метод управляемой фотодинамической терапии, основанный на флуоресцентной диагностике путем спектрального анализа ткани, позволяющий диагностировать скрытые очаги опухоли, а также проводить оценку концентрации фотосенсибилизаторов в опухоли и контроль за терапией (**ИЦ лазерной медицины МЗ РФ, ММА им. И.М. Сеченова МЗ РФ**);

■ метод интраоперационного тромбирования артериовенозных мальформаций высокого хирургического риска; система (протокол) обследований и ле-

чения больных в остром периоде после разрыва аневризмы; методика интраоперационной аспирации крови из полости аневризмы, позволяющая более щадяще выделять аневризму из окружающих тканей; метод лечения назальной ликвореи с помощью эндоскопической техники (**НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко РАМН**);

■ методика оценки асимметрии при исследовании функции обонятельного анализатора; методика аэродинамических измерений при обследовании детей с врожденными расщелинами неба; методика оценки голосовой функции у больных, перенесших операции на гортани (**Санкт-Петербургский НИИ уха, горла, носа и речи МЗ РФ**);

■ способ лечения острых экссудативных синуситов с помощью низкочастотного биологического вибромассажа (**Московский НИИ уха, горла и носа МЗ РФ**);

■ методика подавления артефакта электрического стимула, обеспечивающая регистрацию потенциалов действия слухового нерва; методика одномоментного хирургического вмешательства на среднем и наружном ухе при врожденных аномалиях развития (**НЦ аудиологии и слухопротезирования МЗ РФ**);

■ новые методы комбинированного лечения больных злокачественными новообразованиями различной локализации, включающие предоперационное облучение, интраоперационную лучевую терапию, радикальное хирургическое вмешательство, внутритканевую нейтронную терапию, гиперемию, иммуно-химио-гормональную терапию, радиосенсибилизацию опухолей (**Медицинский радиологический НЦ РАМН, ЦНИ рентгенорадиологический ин-т МЗ РФ, МНИОИ им. Герцена МЗ РФ, Ростовский НИОИ МЗ РФ, НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН, Нижегородская ГМА МЗ РФ, МГМСУ МЗ РФ**);

■ методика исследования легких у ликвидаторов аварии на ЧАЭС, позволяющая снизить лучевую нагрузку и выявить нарушения в легких (**Рязанская ГМА МЗ РФ**);

■ способ диагностики ангиодисплазий конечностей в комплексе с ультразвуковыми исследованиями, обеспечивающий 94% достоверность диагноза в отличие от реовазографии (70%) (**Архангельская ГМА МЗ РФ**);

■ способ одномоментного устранения дефекта верхней губы и альвеолярного отростка верхней челюсти с воссозданием симметрии носа с использованием оригинальной методики периостеопластики у детей с врожденной односторонней расщелиной верхней губы и неба (**ЦНИИ стоматологии МЗ РФ**);

■ метод оптической томографии, который позволил впервые создать оптико-электронную систему, способную решать задачи как массовых обследований для скрининг-диагностики, так и мониторинга деформаций позвоночника в процессе динамических наблюдений (**Новосибирский НИИТО МЗ РФ**);

■ методики краниопластики, позволяющие возмещать дефекты черепа без трансплантации, а также реабилитировать пациентов с последствиями нарушений мозгового кровообращения путем направленной стимуляции кровоснабжения участка головного мозга; способы автоматического последова-

тельного компрессионно-дистракционного остеосинтеза для круглосуточного удлинения конечности под контролем электронного блока управления; методики лечения врожденных аномалий развития конечностей, включая коленные суставы и сложные многокомпонентные деформации длинных трубчатых костей (**РНЦ "ВТО" им. Г.А. Илизарова МЗ РФ**);

■ системы ортопедических технологий для лечения заболеваний и посттравматических деформаций суставов у взрослых; методы дифференциальной диагностики и раннего комплексного лечения врожденных деформаций стоп у детей (**ЦИТО им. Н.Н. Приорова МЗ РФ**);

■ оптимальный экономичный способ выделения ДНК микобактерий туберкулеза для проведения генной дактилоскопии (**ЦНИИ туберкулеза РАМН**);

■ метод ускоренного определения лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам на основе применения модифицированной технологии полимеразной цепной реакции (**НИИ фтизиопульмонологии ММА им. И.М. Сеченова МЗ РФ**);

■ нервосберегающая цистпростатэктомия при раке мочевого пузыря и предстательной железы, ортопедическая пластика мочевого пузыря (**НИИ урологии МЗ РФ, МГМСУ МЗ РФ**);

■ методика лечения больных с хроническими рецидивирующими уретритами — транспозиция наружного отверстия мочеиспускательного канала у женщин (**МГМСУ МЗ РФ**);

■ методика и техника использования различных микрохирургических аутографтов в лечении больных с дефектами головы, шеи, конечностей (**РНЦ хирургии РАМН**);

■ оригинальные лапароскопические методики аппендэктомии, дезинвагинации, адгезиолизиса при острой и спаечной кишечной непроходимости, нефрэктомии, спленэктомии, перевязке яичковых вен при варикоцеле, орхипексии и диагностике острых гинекологических заболеваний у девочек (**Каф. детской хирургии РГМУ МЗ РФ, НЦ здоровья детей РАМН, Петрозаводский ГУ Минобразования РФ**);

■ методика лечебно-диагностической артроскопии коленного сустава у новорожденных и при гонитах (**Каф. детской хирургии РГМУ МЗ РФ**);

■ способ дифференциальной диагностики гиперандрогении при синдроме поликистозных яичников, позволяющий определить латентную форму надпочечниковой гиперандрогении (**НЦ акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН**);

■ метод определения биологического возраста человека (**Пермская ГМА МЗ РФ**);

■ иммуноферментные методы количественного определения кортизола и прогестерона в сыворотке крови человека на основе конкурентной системы проведения анализа с использованием пероксидазы хрена в качестве маркера (**МГУ им. М.В. Ломоносова Минобразования РФ, ЗАО НПП "Иммунотех"**);

■ быстрый метод оценки вирулентности *Francisella tularensis* in vitro, основанный на детекции бактериальной фосфатазы при инкубации в сыворотке человека (**Ростовский Научно-исследовательский противочумный институт МЗ РФ**);

■ иммунологическая методика диагностики миастении путем определения содержания антител к ацетилхолину и никотиновому холинорецептору (**МАПО МЗ РФ, СПб**);

■ лечебно-реабилитационные технологии для больных атопическим дерматитом, позволяющие учитывать тип течения и особенности иммунного статуса пациентов (**Уральский НИИ дерматовенерологии и иммунопатологии МЗ РФ**);

■ способ моделирования иммунодефицитного состояния с поражением системы нейтрофильных лейкоцитов (**Кубанская ГМА МЗ РФ**);

■ и экспериментально апробирован метод ксенотрансплантации нервной ткани для восстановления поврежденных спинного мозга у млекопитающих (**НИИ морфологии человека РАМН**);

■ способ диагностики патологического влечения к алкоголю, основанный на анализе электрофизиологических параметров при топографическом картировании ЭЭГ (**НИИ наркологии МЗ РФ**);

■ высокочувствительный и специфический метод выявления антигенов системы АВ0 в следах крови и выделений, позволяющий с помощью изготовленных изоиммунных и гетероиммунных сывороток выявлять слабые антигены А и В в пятнах крови и выделений (**РЦ судебно-медицинской экспертизы МЗ РФ**);

■ способ консервирования костного мозга при  $-40^{\circ}$ – $-50^{\circ}$ С (**Кировский НИИ гематологии и переливания крови МЗ РФ**);

■ система одновременного анализа экспрессии генов с известной структурой человека и мыши с целью диагностики наследственных заболеваний на основе измерения концентрации матричной РНК (**Российский кардиологический НИИ МЗ РФ**);

■ механизмы регулирования правоотношений в здравоохранении, обеспечения и защиты прав врача и пациента (**НИИ социальной гигиены, экономики и управления здравоохранением им. Н.А. Семашко РАМН, Саратовский ГМУ МЗ РФ**);

■ сравнительная характеристика объемов и качества медицинской помощи, оказываемой врачами общей практики и участковыми терапевтами (**НИИ социальной гигиены, экономики и управления здравоохранением им. Н.А. Семашко РАМН, ММА им. И.М. Сеченова МЗ РФ, Дагестанская ГМА МЗ РФ**);

■ программа лечения острого малопроцентного лейкоза по схеме FLAG и ТКМ и программа, включающая интрон А в терапию ранней стадии хрони-

ческого миелолейкоза (**Гематологический НИИ РАМН**).

Установлено, что при введении мембранотропных радиомодификаторов (ингаляционно и эндобронхиально) до начала лучевой терапии больных раком легкого (мелкоклеточным) полный эффект достигнут у 90% больных, при лечении без использования радиомодификаторов – у 30–40% (**Ростовский НИИ онкологии МЗ РФ**).

#### Разработаны и внедрены в практику:

■ оригинальные органосохраняющие высокоэффективные методы лечения детей, в основе которых лежит эндоваскулярная хирургия (внутриартериальная инфузия лекарственных средств, окклюзия, баллонная ангиопластика, удаление инородных тел из сердца и сосудов), обеспечивающие малую травматичность, низкую частоту рецидивов, максимальное сохранение "зоны интереса" и анатомичности оперируемой области (**Каф. детской хирургии РГМУ МЗ РФ**);

■ метод высокоточного количественного ловушечного ИФА аллергии *in vitro*; новые методы ректопексии тефлоновой сеткой лапароскопическим методом (**ГНЦ колопроктологии МЗ РФ**);

■ нормативно-методические и организационные документы по регламентации санитарно-гигиенических и медико-технических мероприятий при ликвидации последствий чрезвычайных ситуаций (**ВЦ медицины катастроф МЗ РФ**);

■ адаптированная информационная система анализа и оценки деятельности стационаров на основе ДСГ для совершенствования управленческих, медицинских и экономических аспектов функционирования ЛПУ; методология и практика оптимизации системы медицинской помощи населению; организационные технологии деятельности учреждений здравоохранения муниципального и регионального уровней (**НИИ социальной гигиены, экономики и управления здравоохранением им. Н.А. Семашко РАМН, Казанская ГМА МЗ РФ, Воронежская ГМА МЗ РФ, Чувашский ГМУ МЗ РФ, Самарская ГМА МЗ РФ, Санкт-Петербургская педиатрическая МА МЗ РФ, Саратовский ГМУ МЗ РФ**);

■ метод расчета дефицита использования кислорода организмом, позволяющий диагностировать нарушения микроциркуляции, оценивать обратимость тканевых повреждений и прогнозировать исход тяжелых отравлений (**МАПО МЗ РФ, Институт токсикологии МЗ РФ, СПб**).

## НОВЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ И ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

■ На стадии доклинической разработки находятся ингибитор пролилэндопептидаз с ноотропной активностью ЗП-17, нейролептик пептидомиметик ГЗР-123, оригинальные антиаритмические средства 3-го класса кардиоциклд и фениридин, брадикардическое средство брадизол, антикоагулянт непрямого типа действия нафаронат, антиагрегационное средство октафиллин, противопаркинсонический препарат А-7, антигипоксант проксилин (**НИИ фармакологии РАМН**).

#### Завершены доклинические испытания:

■ препарата "Теофен" – противоаллергического комбинированного препарата на основе фенкаролла и теофиллина, блокирующего  $H_1$ -рецепторы, оказывающего антиэкссудативное действие, обладающего высокой эффективностью и низкой токсичностью (**ГНЦ РФ – Ин-т иммунологии МЗ РФ**);

■ противоанаэробного препарата "Метропол", представлен проект ВФС в ФК МЗ РФ (**НИИ рекон-**



структивной и восстановительной хирургии ВСНЦ СО РАМН);

- отечественного радиофармпрепарата  $^{99m}\text{Tc}$ -МАО для перфузионной сцинтиграфии легких (НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН);

- и представлены в ФК МЗ РФ документы на нотропный и адаптогенный препарат из крови оленей "Кропанол" и гемореологический препарат "Асковертин" (НИИ фармакологии ТНЦ СО РАМН).

#### Проводятся клинические испытания:

- эффективного отечественного тромболитика, созданного на основе генной инженерии, – рекомбинантный проурокиназы (Российский кардиологический НПК МЗ РФ);

- новой группы лекарственных препаратов на основе гликозаминогликанов для стимуляции регенерации кроветворения, подавленного цитостатиками (Томский НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН, НИИ фармакологии РАМН).

Получено разрешение ФК МЗ РФ на применение у взрослых в качестве фотосенсибилизатора отечественного препарата "Фотосенс" при фотодинамической терапии онкологических больных (рак кожи, слизистой оболочки полости рта и языка) и на клиническое испытание "Фотосенса" в качестве фотосенсибилизатора при проведении фотодинамической терапии рака желудка и у больных с внутрикожными и подкожными метастазами рака молочной железы (ГНЦ лазерной медицины МЗ РФ, "НИОПИК").

Разработана и подготовлена к выпуску капсулированная форма нового лекарственного препарата гепатопротекторного действия на основе растительных фосфолипидов "Фосфоглив", предназначенного для лечения хронических заболеваний печени (НИИ биомедицинской химии РАМН).

#### Разработаны:

- новое ранозаживляющее лечебное средство на основе коллагена, содержащее сагвиритрин, масло расторопши и глицерин, для лечения ран, ожогов и гнойно-воспалительных поражений кожи и слизистых оболочек; пищевая адаптогенная добавка к пище на основе биомассы культуры ткани женьшеня (Межведомственный НИЦ биомедицинских технологий);

- оригинальное антиаритмическое средство 3-го класса АЛ-275 (кардиоциклд), превосходящее лучшие зарубежные препараты (НИИ фармакологии РАМН);

- препарат "Антилим-фолина-Кз" и разработаны показания к его применению в качестве иммуномодулятора при гнойно-септических заболеваниях и апластической анемии у лиц старших возрастных групп, налажено производство опытно-промышленных серий препарата (НИИ геронтологии МЗ РФ);

- "Корда-К" и "Лимолецитин" – новые биологически активные добавки на растительной основе, обладающие психотропной активностью, оказывающие иммуномодулирующее действие и способствующие детоксикации алкоголя (НИИ наркологии МЗ РФ).

#### Получены:

- 15 новых производных эремомицина с высокой активностью в отношении ванкомициноустойчивых

энтерококков (НИИНА им. Г.Ф. Гаузе РАМН);

- новый штамм – продуцент циклоспорина (антибиотика-иммуносупрессора), разработаны условия и оптимизирована среда для культивирования штамма (ГНЦА МЗ РФ);

- субстанция антибиотика эремомицина для проведения 1-й фазы клинических испытаний (НИИНА им. Г.Ф. Гаузе РАМН).

Установлен широкий спектр антимикробной активности новых химических субстанций – производных изанидина "Экосепт" и "Фосфопар", перспективных для разработки дезинфицирующих средств, в том числе кожных антисептиков. Предложено 11 новых дезинфицирующих средств для борьбы с внутрибольничными инфекциями и их профилактики (НИИ дезинфектологии МЗ РФ).

#### Разработаны:

- оптимальная программа получения стволовых клеток крови после их мобилизации с помощью ростовых факторов у больных острым и хроническим миелолейкозом; две методики сбора периферических стволовых клеток при их праймировании без КСФ (Гематологический НЦ РАМН, Российский НИИ гематологии и трансфузиологии МЗ РФ);

- технология получения дезинтоксикационного препарата церулоплазмина и иммуноглобулина, обогащенного IgM и IgA, и технология выделения и очистки IgG, соответствующего мировым стандартам (Нижегородское предприятие по производству бактериальных препаратов, Российский НИИ гематологии и трансфузиологии МЗ РФ);

- полуколичественный метод оценки наличия генома ВИЧ в организме, позволяющий определять концентрацию инфицированных вирусом клеток в крови больного и проводить мониторинг за прогрессированием заболевания и эффективностью терапии; конкурентоспособная иммуноферментная тест-система для определения тимулина в культуральном супернатанте эпителиальных клеток (ГНЦ РФ – Институт иммунологии МЗ РФ);

- ДНК-вакцина против ВИЧ рТС1-2, содержащая промотор CMV, ген искусственного иммуногена TCI, сайт полиаденилирования VGH и экспрессирующая in vivo искусственный иммуноген TCI (Биомедицинский центр Всемирной лаборатории, СПб);

- диагностические препараты МКА для выявления антигенов вирусов гепатита С, позволяющие дифференцированно определять распространенный у людей генотип (НИИ вирусологии им. Д.И. Иванова РАМН);

- иммуноферментная тест-система для обнаружения антител к вирусу паротита "Паротит-скрин", по которой проведены государственные комплексные испытания, а их документированные результаты представлены в ФК МЗ РФ (НИИ вирусных препаратов РАМН);

- технология изготовления питательной среды для выделения штаммов псевдотуберкулезного микроба с различным плазмидным составом (Иркутский Научно-исследовательский противочумный институт МЗ РФ);

- отечественная тест-система для диагностики гемофилии В (Кировский НИИ гематологии и переливания крови МЗ РФ);



- тест-система для диагностики туберкулеза методом амплификации ДНК (**ВНЦ молекулярной диагностики и лечения**);

- рецептура стандартной питательной среды для возбудителя мелиоидоза (**Волгоградский Научно-исследовательский противочумный институт МЗ РФ**).

Выделены чистые культуры ряда морских бактерий родов *Vibrio* и *Bacillus* – продуцентов антибиотиков итируинового и изокумаринового ряда и разработаны методы культивирования этих бактерий (**Тихоокеанский институт биоорганической химии ДВО РАН**).

#### Разработаны и внедрены в практику:

- новый отечественный препарат "Кобазол" для лечения постгеморрагических анемий и лейкопений (**Иркутский ГИДУВ МЗ РФ, Иркутский ин-т органической химии СО РАН**);

- первый в РФ иммуноглобулин человека против гепатита В (**Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера МЗ РФ, Пермское НПО "Биомед", АОЗТ НПК "Комбиотех ЛТД"**);

- не имеющий аналогов в мире липосомальный человеческий рекомбинантный  $\alpha_2$ -интерферон для лечения больных острыми и хроническими гепатитами В и ассоциированным гломерулонефритом (**ГНЦ "Вектор", Новосибирск**);

- высокоинформативный клотинговый метод оп-

ределения протеина С и наборы реагентов для исследования активности VIII и IX факторов свертывания крови, оценки активности антитромбина III оптическим методом (**Гематологический НЦ РАМН**);

- иммуноферментные диагностические тест-системы для выявления антител к вирусу паротита (**НИИ вирусных препаратов им. О.Г. Анджаридзе РАМН и БТК "Биосервис"**), IgG к цитомегаловирусу (**ЗАО "Вектор-Брест"**), антител к гепатиту С (**НПО "Диагностические системы"**), антител к мелиоидозу и сапу – диагностикум эритроцитарный (**Кировский НИИ микробиологии МЗ РФ**).

Проведены государственные испытания ПЦР-тест-систем для выявления возбудителей чумы, холеры и сибирской язвы, рекомендованные Комитетом по МИБП для внедрения в практику (**Российский Научно-исследовательский противочумный институт "Микроб" МЗ РФ, НИИ микробиологии МО РФ, НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи РАМН**).

Завершено конструирование тест-системы ТУБ-АМПЛИТЕСТ для диагностики туберкулеза, основанной на использовании однопробирочной многоцикловой ПЦР (**НИИ биохимии СО РАМН**).

Получены новые термостабильные ДНК-полимеразы для ДНК-диагностики и новые эндонуклеазы рестрикции для генно-инженерных работ (**НИИ молекулярной биологии и биофизики СО РАМН, ООО "Сибэнзим"**).

## МЕДИЦИНСКАЯ ТЕХНИКА, ИЗДЕЛИЯ МЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ

Проведены клинические испытания аппарата для чрескостной фиксации отломков длинных костей, обеспечивающего возможность ротационного перемещения фрагмента кости или костного лоскута (**НЦ реконструктивной и восстановительной хирургии ВСНЦ СО РАМН**).

Разработаны новые биосовместимые трансплантационные материалы для склеропластики при прогрессирующей близорукости (**МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца МЗ РФ**).

#### Созданы опытные образцы:

- новых лазерных установок для хирургии и терапии (**НИИ "Полус", НПО "Точность" г. Тула и др.**);

- устройства для определения феномена ускоренного увеличения громкости; лазерный световодный инструментальный для оториноларингологии (**МТТ и ТЗ, Санкт-Петербургский НИИ уха, горла, носа и речи МЗ РФ**);

- системы "СОС-2" для стрессомониторинга (**ЗАО "ВНИИМП-ВИТА", НИИ нормальной физиологии РАМН им. П.К. Анохина РАМН**);

- аппарата БИОКОРД-01 с биологическим управлением для достижения гипноседативного эффекта и общей релаксации у детей, больных бронхиальной астмой, вазомоторной дистонией и рядом других заболеваний (**ЗАО "ВНИИМП-ВИТА"**);

- устройства для стандартного забора носового секрета (**МТТ и ТЗ**);

- тестирующей системы для кохлеарного протеза (**Московский НИИ уха, горла и носа МЗ РФ**);

- прибора для скринингового исследования слуха методом регистрации отоакустической эмиссии (**МТТ и ТЗ, НЦ аудиологии и слухопротезирования МЗ РФ**);

- и испытан рентгеновский микроскоп для биологических и медицинских исследований, который предоставляет возможность изучения непрозрачных объектов *in vivo* – непосредственно в живом организме – на уровне световой и электронной микроскопии и трехмерной реконструкции межклеточных взаимодействий (**НИИ морфологии человека РАМН**);

- цифровой камеры ЦФК-1 для флюорографии и рентгенографии (**ЗАО "Амико", ЗАО НИПК "Электрон"**);

- экспертной системы для определения вида автомобильной травмы "удар – внутри кабины – переезд", которая позволяет с высокой степенью достоверности проводить дифференциальную диагностику, исходя из повреждений каждого внутреннего органа живота, и давать интегрированную оценку всех повреждений в совокупности (**РМАПО МЗ РФ**);

- нового прибора для радиоиммунологического анализа "Политест-2000", установки для определения объема циркулирующей крови методом изотопного разведения, прибора для определения гематокрита (**ЗАО "ВНИИМП-ВИТА"**).

Разработаны и внедрены технологии изготовле-

ния световодных кабелей для передачи лазерного излучения высокой интенсивности при осуществлении минимально травмирующих операций с использованием Nd-Yag- и CO<sub>2</sub>-лазеров и переданы на испытания в ведущие учреждения Москвы (**ИОФ РАН**).

Завершены клинические испытания первого отечественного аппарата для электромагнитной гипертермии – “Супертерм-40” (**Медицинский радиологический НЦ РАМН**).

Выпущена и испытана опытная партия аппарата для ингаляционного наркоза “Полинаркон-Вита-дет” – первого отечественного аппарата для детей с испарителем энфлюарана и дозиметром на малые потоки

закиси азота, автоматической искусственной вентиляции легких, микропроцессорным управлением и автономным питанием (**ЗАО “ВНИИМП-ВИТА”**).

Изготовлена первая партия комплекса операционного блока для крупных больниц (**ЗАО “ВНИИМП-ВИТА”**).

Подготовлен к серийному производству эндоскоп с видеосистемой для диагностики туберкулеза и хирургического лечения больных (**ЗАО “ВНИИМП-ВИТА”**).

Начато серийное производство устройства для хирургического лечения больных со сложными нарушениями ритма сердца (**НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН**).

## ПРОГРАММНЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ ЭВМ, ИНФОРМАЦИОННЫЕ БАЗЫ ДАННЫХ, МАТЕМАТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ

### Разработаны:

- “Автоматизированная система неинвазивной количественной рискметрии нарушений различных звеньев иммунитета у индивида и в популяции” – “АСИРИС-Иммуоскрин” – 1-я версия (**НИИ клинической иммунологии СО РАМН**);

- компьютерный гематологический альбом (**НИИ фармакологии ТНЦ СО РАМН**); обучающая программа “Трематодозы” (**Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии МЗ РФ**);

- компьютерные модели различных функциональных состояний организма на основе критериев донозологической диагностики (**Ростовский ГМУ МЗ РФ**);

- компьютерная система анализа генеалогических данных, позволяющая определить тип наследования моногенного заболевания в семье (**МНИИ педиатрии и детской хирургии МЗ РФ**);

- информационная система мониторинга частоты рождения детей с наследственными заболеваниями и пороками развития у персонала предприятий Минатома РФ (**ГНЦ РФ – Институт биофизики МЗ РФ**);

- новая методика оценки мукоцилиарного транспорта на основе математической программы (**НИИ уха, горла, носа и речи МЗ РФ, СПб**).

### Созданы:

- региональный компьютеризированный клинико-генетический регистр видов спинальной мышечной атрофии, распространенных в Саратовской области (**Саратовский ГМУ МЗ РФ**);

- регистр пострадавших при испытаниях ядерных устройств на Семипалатинском полигоне в 1949 г. (**Алтайский ГМУ МЗ РФ**);

- банк образцов ДНК микобактерий туберкулеза, персистирующих на территории России (**ЦНИИ туберкулеза РАМН**);

- всесторонняя база данных о заболеваемости бешенством в России за последние 40 лет (**Омский НИИ природно-очаговых инфекций МЗ РФ**);

- банк данных росто-весовых показателей населения России, который является основой национальных антропометрических стандартов (**НИИ питания РАМН**);

- компьютерные базы данных о детях, больных острыми лейкозами, неходжкинскими лимфомами, апластическими анемиями (**МНИИ детской гематологии МЗ РФ**), а также распространенности гемобластозов в России (**Гематологический НЦ РАМН**).

Разработана и внедрена в клиническую практику компьютерная база данных “Кардиохирургическая интенсивная терапия” для координации и организации научных исследований по интенсивной терапии в кардиохирургии (**НЦ сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН**).

## Резюме докторских диссертаций, утвержденных ВАКом России

Редакционная коллегия и редакция журнала поздравляют коллег с присвоением ученой степени доктора медицинских наук, желают им дальнейших творческих успехов и готовы предоставить журнальные полосы для опубликования результатов научных изысканий.

Муталова  
Альвира Газизовна

Тема диссертации: *“Метаболизм простогландинов, состояние иммунитета, перекисное окисление липидов и энергетическое обеспечение клеток у больных артериальной гипертензией: значение для прогноза заболевания и их коррекция”*.

Должность на момент защиты диссертации – доцент.

Место работы – Башкирский государственный медицинский университет; 450000, Уфа, ул.Ленина, 3.

Диссертация посвящена актуальной проблеме – оценке изменений уровня простогландинов, показателей иммунной системы, перекисного окисления липидов (ПОЛ) и энергетической защиты при артериальной гипертензии (АГ).

Исследования посвящены изучению тонких механизмов регуляции тонуса сосудов при АГ, ее связей с инсультами, причин прогрессирования тромботических осложнений, их роли в развитии антифосфолипидного синдрома, взаимозависимости изучаемых показателей. Автором предложена схема патогенетического механизма развития АГ, в которой раскрыты взаимосвязь нарушений синтеза простогландинов, изменений иммунологических показателей, интенсификации процессов ПОЛ, изменений активности антиоксидантной системы и нарушений энергетического статуса клеток и их роль в развитии заболевания. Получены новые сведения о влиянии гипотензивной терапии на параметры метаболизма и иммунной системы, используемые в качестве критериев эффективности лечения.

Научный руководитель – ФА-ЗЛЫЕВА Р.М., профессор, Башкирский государственный медицинский университет, Уфа.

Ведущая организация – Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова.

Немчинов  
Евгений Николаевич

Тема диссертации: *“Поражение сердца у больных ревматоидным артритом: клинические аспекты, диагностика, лечение”*.

Должность на момент защиты диссертации – доцент.

Место работы – Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова; 119881, Москва, ул. Б. Пироговская, 2/6.

Диссертация посвящена разработке и совершенствованию методов диагностики ревматоидного поражения сердца и лечения больных с этой патологией.

Проведено многолетнее динамическое проспективное исследование с целью изучения состояния сердца у больных ревматоидным артритом. Впервые для диагностики ревматоидного поражения миокарда применено определение функционального состояния левого желудочка сердца путем оценки гемодинамических параметров, полученных при эхокардиографическом исследовании и радионуклидной вентрикулографии на ядерном стетоскопе, что позволило объективизировать динамику течения ревматоидного миокардита под воздействием лечения. Изучено влияние систематической, длительной, индивидуально подобранной антиревматической терапии на эволюцию ревматоидного кардита. Показана способность базисной терапии оказывать положительное влияние на течение ревматоидного миокардита и перикардита. Впервые в процессе многолетнего клинико-эхокардиографического динамического наблюдения объективно установлены пути формирования ревматоидных пороков сердца, в том чис-

ле митрального стеноза.

Научный руководитель – БОКАРЕВ И.Н., зав. кафедрой, Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова.

Ведущая организация – Российский государственный медицинский университет, Москва.

Отева  
Эльвира Александровна

Тема диссертации: *“Факторы риска атеросклероза в семьях больных инфарктом миокарда и подходы к первичной семейной профилактике”*.

Должность на момент защиты диссертации – старший научный сотрудник.

Место работы – Институт терапии СО РАМН; 630003, Новосибирск, ул. Владимирский спуск, 2-а.

Диссертация посвящена изучению особенностей факторов риска развития атеросклероза в семьях пробандов, перенесших острый инфаркт миокарда в возрасте до 50 лет. В работе показано значение клинических маркеров раннего развития атеросклероза у детей пробандов различного пола. Предложены новые подходы к первичной семейной профилактике атеросклероза. Показано, что вступающие в брак будущие родители с положительным анамнезом по ИБС должны пройти обследование для своевременного выявления факторов риска и их коррекции. Доказана роль гипоальфахолестеринемии в сочетании с гиперинсулинемией и гипер-апоВ-липопротеинемией в раннем развитии инфаркта миокарда и его тяжелом течении у молодых пробандов. Обосновано значение этих факторов риска у детей пробандов обоего пола и доказана роль таких генетических и клинических маркеров, как уровень апоВ, тип сенсомоторной асиммет-

рии и синдром вегетососудистой дистонии, в возможном раннем развитии у них атеросклероза.

Научный руководитель – НИКОЛАЕВА А.А., зав. лабораторией, Институт терапии СО РАМН, Новосибирск.

Ведущая организация – Новосибирский медицинский институт.

**Панова  
Ирина Евгеньевна**

Тема диссертации: *“Пути оптимизации диагностики и лечения туберкулеза глаз”*.

Должность на момент защиты диссертации – ассистент.

Место работы – Уральская государственная медицинская академия дополнительного образования; 454021, Челябинск, пр. Победы, 287.

Автором разработана система диагностики и лечения туберкулеза глаз, установлен патоморфоз заболевания. Выявлены клинко-иммунологические особенности туберкулезного поражения глаз передней и задней локализации. Идентифицированы признаки иммунодефицитного синдрома клеточного типа при ранних рецидивах туберкулезного поражения органа зрения и микст-инфекции туберкулезно-герпетической и туберкулезно-токсоплазмозной этиологии.

Установлена высокая чувствительность теста MucDot при верификации этиологического диагноза туберкулеза глаз. Разработаны дифференцированная, патогенетически обоснованная терапия специфических поражений глаз, микс-инфекций, тактика хирургического и лазерхирургического лечения осложнений. Разработанные автором схемы лечения туберкулеза глаз дают возможность добиться ранней стабилизации воспалительного процесса.

Научный руководитель – ТАРАСОВА Л.Н., зав. кафедрой, Уральская государственная медицинская академия дополнительного образования, Челябинск.

Ведущая организация – Российская медицинская академия последипломного образования, Москва.

**Подземельников  
Евгений Владимирович**

Тема диссертации: *“Клинко-патогенетические, диагностические и прогностические аспекты не-*

*стабильной стенокардии”*.

Должность на момент защиты диссертации – доцент.

Место работы – Самарский государственный медицинский университет; 443099, Самара, ул. Чапаевская, 89.

Диссертация посвящена изучению клинко-патогенетической сущности нестабильной стенокардии (НСК), разработке комплекса мероприятий по оптимизации лечебно-диагностических программ, применяемых при данной патологии.

Показано, что в патогенезе НСК обязательно имеют место микроскопические и дистрофические изменения в миокарде, свидетельством чего является динамика уровня миоглобина. Стабилизация клинической картины ИБС в ряде случаев не является критерием полной обратимости ишемических приступов, наличие эпизодов гипермиоглобинемии позволяет пересмотреть критерии оценки длительности периода НСК. Избыточная активация регуляторных механизмов (симпатико-адреналовая система, РААС, вазоактивные простаиноиды), приводящая к повышенному потреблению кислорода миокардом, способствует формированию нестабильного течения стенокардии. Динамика клинической картины болезни, гемодинамических показателей, активности нейрогуморальных регуляторных систем и количества маркеров некроза миокарда (МГ, МВ-КФК) позволяет выделить патогенетические варианты течения НСК, что обеспечивает дифференцированный подход к выбору ее лечения.

Научный руководитель – ГРИЦЕНГЕР В.Р., профессор, Самарский государственный медицинский университет.

Ведущая организация – Волгоградская медицинская академия.

**Руксин  
Виктор Викторович**

Тема диссертации: *“Неотложная кардиология”*.

Должность на момент защиты диссертации – доцент.

Место работы – Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования; 193015, Санкт-Петербург, ул. Салтыкова-Щедрина, 41.

Диссертация посвящена проблеме оказания неотложной помощи на

догоспитальном этапе. Автором разработана единая система оказания экстренной помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях на догоспитальном этапе (классификация неотложных кардиологических состояний; тактика оказания экстренной помощи; стандарты лечебно-диагностических мероприятий, условия их применения и дифференцированного материального обеспечения; комплекс мер по предупреждению врачебных ошибок; рекомендации по доврачебной помощи). Предложены новые доступные способы оказания экстренной помощи при наиболее сложных для лечения состояниях (острые угрожающие жизни брадикардии, болевой синдром при инфаркте миокарда, острая сердечная недостаточность).

Впервые проведено изучение эффективности эуфиллина при угрожающих жизни брадикардиях, развившихся на фоне применения антиаритмических препаратов и сердечных гликозидов. Предложено использовать клонидин для потенцирования болеутоляющего действия наркотических анальгетиков.

Ведущая организация – Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург.

**Рыжаков  
Василий Михайлович**

Тема диссертации: *“Структурная организация систем жизнеобеспечения при злокачественном росте и в условиях противоопухолевой химиотерапии. Принципы фармакологической коррекции нарушений гомеостаза”*.

Должность на момент защиты диссертации – старший научный сотрудник.

Место работы – Научно-исследовательский институт онкологии Томского научного центра РАМН; 634050, Томск, Кооперативный переулок, 5.

Диссертация посвящена поиску средств для фармакологической коррекции нарушений гомеостаза и иммунного статуса при химиотерапии. Установлено, что полихимиотерапия с использованием циклофосфана, адриамицина и метотрексата, проводимая больным раком легкого, приводит к прогрессивному уменьшению пула кроветворных клеток – предшественников грануломоноцито- и эритропоэза. Разработан патогенетичес-



ки обоснованный метод коррекции нарушений, возникающих в системе крови и иммунной системе у больных раком легкого при проведении химиотерапии, с помощью скутекса (сухого экстракта шлемника байкальского в таблетках). Показано, что данный препарат оказывает выраженное стимулирующее влияние на процессы восстановления костномозгового эритро- и, в меньшей степени, грануломоноцитопоза, следствием чего является увеличение количества ретикулоцитов, тромбоцитов и лейкоцитов в периферической крови.

Полученные данные целесообразно использовать в исследованиях по изучению возможностей применения скутекса с целью коррекции нарушений, возникающих при воздействии экстремальных факторов.

Научный руководитель – ГОЛЬДБЕРГ В.Е., руководитель отделения, Научно-исследовательский институт онкологии Томского научного центра РАМН.

Ведущая организация – Научно-исследовательский институт физиологии СО РАМН, Новосибирск.

Самсонова  
Наталья Николаевна

Тема диссертации: *“Клинико-лабораторное обоснование трансфузионной тактики в сердечно-сосудистой хирургии”*.

Должность на момент защиты диссертации – заведующая лабораторией.

Место работы – Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН; 117931, Москва, Ленинский пр., 8.

Диссертация посвящена разработке тактики гемотрансфузионного обеспечения больных с врожденными (ВПС) и приобретенными (ППС) пороками, повторно оперированных на сердце, детей грудного возраста с ВПС. Автором выделены клинико-лабораторные группы кардиохирургических больных, в которых выявлены особенности нарушений гемореологических, гематологических, иммунных систем. Разработаны и научно обоснованы принципы трансфузионной терапии у таких пациентов. Разработан и внедрен рациональный способ профилактики и лечения тромбоцитопенических состояний с помощью трансфузий концентрата тромбоцитов. Предложены опти-

мальные методы трансфузионной терапии у грудных детей в процессе проведения кардиохирургических мероприятий. Выделены особенности изменений иммуногематологических показателей у повторно оперируемых больных с сердечно-сосудистой патологией.

Научный руководитель – ДМИТРИЕВА В.А., главный научный сотрудник, Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН, Москва.

Ведущая организация – Московский научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского.

Седых  
Сергей Анатольевич

Тема диссертации: *“Компьютерная томография в торакальной онкологии (опухоли легких и пищевода)”*.

Должность на момент защиты диссертации – старший научный сотрудник.

Место работы – Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена; 125284, Москва, 2-й Боткинский пр., д. 3.

Диссертация посвящена изучению возможностей компьютерной томографии (КТ) и совершенствованию метода с целью повышения его информативности при первичной и уточняющей диагностике опухолей пищевода и легких. Разработаны денситометрические признаки, позволяющие успешно проводить дифференциальную диагностику злокачественных и доброкачественных образований легких и пищевода. Выявлены новые КТ-признаки, характерные для рака пищевода, периферического рака легкого, периферического рака легкого, периферического рака легкого и метастатических опухолей легких.

Детально изучены и систематизированы различные варианты денситометрического анализа КТ-изображения, используемые как при первичной, так и при уточняющей диагностике заболеваний пищевода и легких. С новых позиций представлены критерии оценки распространения опухолевого процесса на окружающие анатомические структуры.

Автором показаны преимущества и возможности КТ в диагностике

опухолей легких и пищевода в сопоставлении с другими методами.

Научный руководитель – ПОРТНОЙ Л.М., руководитель отделения, Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского.

Ведущая организация – Медицинский радиологический научный центр РАМН, Москва.

Селедцов  
Виктор Иванович

Тема диссертации: *“Цитостатическая активность клеток костного мозга и клеточные механизмы ее регуляции”*.

Должность на момент защиты диссертации – ведущий научный сотрудник.

Место работы – Институт клинической иммунологии СО РАМН; 630091, Новосибирск, ул. Ядринцовская, 14.

Диссертация посвящена изучению цитостатических механизмов, формирующих первичный барьер на пути экспансии злокачественных клеток в кроветворной ткани. Получены новые важные сведения о поверхностных и функциональных свойствах костномозговых цитостатических эффекторов (КЦЭ) и представлены основополагающие данные о механизме их антипролиферативного действия на клетку опухоли. Установлена роль клеточного контакта в опосредуемой КЦЭ супрессии роста лейкемических клеток. Продемонстрирована способность КЦЭ вступать в эффекторную цитостатическую кооперацию с клетками селезенки, тимуса, лимфатических узлов. Выявлено наличие противоопухолевой активности у клеток, формирующих стромальный слой при длительном культивировании костного мозга *in vitro*. Получены данные, свидетельствующие о возможности вовлечения интерферона-гамма и интерлейкина-2 в стимуляцию активности КЦЭ, а также о потенциальной способности опухоли тормозить собственный рост. Показана эффективность нового подхода к лечению гемобластозов, основанного на индукции смешанного химерного кроветворения у опухоленосителя.

Ведущая организация – Научно-исследовательский институт фармакологии Томского научного центра СО РАМН.



Татарский  
Борис Алексеевич

Тема диссертации: *“Пароксизмальные атриовентрикулярные реципрокные тахикардии (патогенетические механизмы, выбор антиаритмической терапии, прогнозирование лечебного эффекта)”*.

Должность на момент защиты диссертации – старший научный сотрудник.

Место работы – Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт кардиологии; 194156, Санкт-Петербург, пр. Пархоменко, 15.

Автором выявлены патогенетические механизмы развития и формирования пароксизмальных реципрокных атриовентрикулярных тахикардий разных видов; доказана взаимосвязь соотношений электрофизиологических параметров, характеризующих антероградное проведение возбуждения по атриовентрикулярному и дополнительному путям, с устойчивостью пароксизмальной реципрокной атриовентрикулярной тахикардии; предложены электрофизиологические критерии эффективности протекторной терапии при пароксизмальной атриовентрикулярной тахикардии различных видов.

Научный руководитель – ЧИРЕЙКИН Л.В., зав. отделом, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт кардиологии.

Ведущая организация – Институт физиологии им. И.П. Павлова РАМН, Санкт-Петербург.

Филиппов  
Юрий Николаевич

Тема диссертации: *“Современный подход к диагностике и лечению аортального стеноза крайней степени риска”*.

Должность на момент защиты диссертации – заместитель главного врача.

Место работы – Нижегородская областная специализированная клиническая кардиохирургическая больница.

Автором определены показания к аортальной катетерной баллонной вальвулопластике при аортальном стенозе и дана оценка ее эффективности; сконструирован инструментальный для преодоления технических сложностей при ретроградной катетеризации левого желудочка; выполнен анализ осложненных аортальной катетерной баллонной вальвулопластики, разработан комплекс методических и организационных мероприятий для их профилактики и лечения.

Обобщены результаты углубленного клинико-лучевого обследования крайне тяжелобольных с декомпенсированным аортальным стенозом и массивным кальцинозом, выполнения жизнесохраняющей операции – аортальной катетерной баллонной вальвулопластики при этом пороке, а также отдаленные результаты впервые предложенного двухэтапного лечения; впервые обоснована необходимость выделения этих пациентов в особую категорию – больные с аортальным стенозом крайней степени риска; впервые основная цель катетерной баллонной вальвулопластики у этих больных сформулирована с позиции гемодинамической значимости процедуры – как декомпрессия левого желудочка.

Научный руководитель – ШАХОВ Б.Е., заведующий кафедрой, Нижегородская государственная медицинская академия.

Ведущая организация – Медицинский радиологический научный центр РАМН, Обнинск.

Фролова  
Ольга Петровна

Тема диссертации: *“Особенности течения туберкулеза у ВИЧ-инфицированных и меры его профилактики”*.

Должность на момент защиты диссертации – ведущий специалист.

Место работы – Министерство здравоохранения РФ; 103030, Москва, ул. Достоевского, 4.

В исследованиях установлено, что на ранних стадиях ВИЧ-инфекции течение туберкулеза не имеет существенных особенностей. Они проявляются на поздних стадиях ВИЧ-инфекции, когда заболевание развивается в условиях выраженного дефицита клеточного и гуморального иммунитета. Проанализированы эпидемиологические показатели (заболеваемость, распространенность, инвалидизация, смертность) микст-патологии за весь период регистрации ВИЧ-инфекции в России.

Впервые установлены патогенетические закономерности развития туберкулезного процесса на фоне ВИЧ-инфекции в зависимости от ее клинической стадии; определены основные эпидемиологические показатели сочетанной патологии в России и разработан комплекс мероприятий, определивших основные меры трех уровней профилактики туберкулеза у ВИЧ-инфицированных, включающей химиопрофилактику, диспансеризацию и лечение этих больных.

Научный руководитель – ПРИЙМАК А.А., директор, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии.

Ведущая организация – Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии.

# # #

**Российская медицинская академия  
последипломного образования объявляет**

# **КОНКУРС**

**на замещение вакантных должностей**

**Заведующих кафедрами** (д-р мед. наук): акушерства и гинекологии; эндокринологии детского и подросткового возраста; колопроктологии; клинической ангиологии и сосудистой хирургии; эндоскопии; наркологии; медицины катастроф; иностранных языков (д-р наук, канд. наук).

**Профессоров кафедр** (д-р мед. наук): офтальмологии –  $1/2$  ст.; неотложной медицины; клинической радиологии; клинической фармакологии и терапии –  $1/2$  ст.; гематологии и интенсивной терапии –  $1/2$  ст.; эпидемиологии –  $1/2$  ст.; радиационной гигиены; клинической физиологии и функциональной диагностики; общей патологии и патофизиологии; анестезиологии, реаниматологии и токсикологии детского возраста –  $1/4$  ст.; управления, экономики и планирования здравоохранения –  $1/2$  ст.; тропических и паразитарных болезней –  $1/2$  ст.

**Доцентов кафедр** (канд. мед. наук): 1-й кафедры хирургии с курсами лазерной и эндоскопической хирургии – 3 (1 ст., 1 ст., 1 ст.); офтальмологии; онкологии; термических поражений, ран и раневой инфекции – 2 ( $1/2$  ст.,  $1/2$  ст.); профпатологии – 2 (1 ст., 1 ст.); дерматовенерологии с курсом лабораторной диагностики –  $1/2$  ст.; терапии; клинической аллергологии; акушерства и гинекологии – 2 (1 ст., 1 ст.); неонатологии; детской хирургии с курсом детской урологии; поликлинической педиатрии; детской оториноларингологии; питания детей и подростков; клинической лабораторной диагностики; авиационной и космической медицины; общей гигиены и медицины труда (канд. мед. наук, канд. хим. наук) – 2 (1 ст., 1 ст.); дезинфекционного дела и медицинской энтомологии (канд. биол. наук); микробиологии (канд. биол. наук); здорового образа жизни с курсом философии –  $1/2$  ст.; социальной гигиены и организации здравоохранения с курсом права.

**Ассистентов кафедр** (канд. мед. наук): урологии; офтальмологии – 2 (1 ст., 1 ст.); эндоскопии; дерматовенерологии с курсом лабораторной диагностики; кардиологии; инфекционных болезней с курсом гомеопатии; эндокринологии и диабетологии; клинической аллергологии; геронтологии и гериатрии – 2 (1 ст., 1 ст.); физиотерапии; физической реабилитации и спортивной медицины; педиатрии – 2 (1 ст., 1 ст.); детской хирургии с курсом детской урологии – 2 (1 ст., 1 ст.); эндокринологии детского и подросткового возраста.

**Старших преподавателей кафедр** (канд. наук): эпидемиологии; управления, экономики и планирования здравоохранения; иностранных языков (канд. наук, без степени).

**Научных сотрудников** (канд. наук): научного отдела оперативной хирургии и клинической лимфологии НИЦ.

**Старших научных сотрудников** (канд. наук): исследовательской лаборатории медицинской цитологии НИЦ.

**Младших научных сотрудников** (канд. наук, без степени): группы НИЦ при кафедре кардиологии.

**К участию в конкурсе приглашаются лица, проживающие в г. Москве и Московской области.**

**Срок конкурса – 1 месяц со дня публикации.**

**Документы, согласно положению о конкурсе, следует направлять по адресу:**

**123836, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1. Ученый совет.**

**Телефон для справок: (095) 252-0065.**