

**СОДЕРЖАНИЕ
журнала "БИОМЕДИЦИНА"
№ 3, 2004 год**

Обзоры

А.А.Керимов

3 Переливание крови: есть ли альтернатива?

М.К.Мамедов, М.И.Михайлов, А.Э.Дадашева
11 Трансфузионные вирусные гепатиты: традиционные и нетрадиционные аспекты медико-социального значения

Оригинальные статьи

А.А.Кадырова

19 Изменение неспецифической иммунологической резистентности при инфекционном процессе и опухолевом росте у экспериментальных животных и возможности ее лекарственной стимуляции

М.М.Керимов

25 Особенности прогноза при различных гистогенетических вариантах рака пищевода у больных после хирургического лечения

Л.С.Манькович, А.В.Железный, Е.Е.Кудрявцева
28 Современный подход к выбору дезинфицирующих средств в лечебно-профилактическом учреждении

А.М.Бабаев, Л.И.Абасова

32 Особенности терапевтической тактики при артериальной гипертонии, осложненной цереброваскулярной патологией

Г.Э.Керимова

36 К сиаладенопртекторному эффекту витамина Е в условиях экспериментального внутрибрюшинного введения циклофосфана у крыс

История биомедицины

40 К 45-летию разработки радиоиммunoлогического метода

**CONTENTS
"BIOMEDICINE" journal
No 3, 2004**

Reviews

A.Kerimov

3 The blood transfusion - is there the alternative?

M.Mamedov, M.Mikhailov, A.Dadasheva
11 Transfusion viral hepatitis: traditional and non-traditional aspects of the medico-social significance

Original articles

A.Kadyrova

19 Changing of non-specific immunologic resistance at experimental animals with infectious process and tumor growth and possibility of its drug stimulation

M.Kerimov

25 The peculiarities of the prognosis in several histogenetic types of esophageal cancer after surgical treatment

L.Mankovitch, A.Zhelezny, E.Kudryavtseva
28 Modern approaches to selection of disinfectants in therapeutic-prophylactics institutions

A.Babayev, L.Abasova

32 Specificities of therapeutic tactics at arterial hypertension complicated with cerebrovascular pathology

G.Kerimova

36 Concerning the sialoprotective effect of vitamin E at rats intraperitoneally administered with cyclophosphamide

History of biomedicine

40 To 45-th anniversary of carrying out of radioimmunoassay

ОБЗОРЫ И ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ

Переливание крови: есть ли альтернатива?

А. А. Керимов

НИИ гематологии и трансфузиологии им.Б.Эйвазова,
г. Баку, Азербайджан

Альтернатива - необходимость выбора одного из двух (или нескольких) возможных решений. Приступая к лечению больного, врач останавливает свой выбор на определенной тактике и способе терапии, предпочтительные в данной ситуации. Обычно выбор осуществляется среди равноценных способов лечения, хотя, нередко возникает ситуация, когда по какой-либо причине оптимальный способ недоступен или неприменим в конкретном случае и врач вынужден искать альтернативные подходы к лечению.

Переливание донорской крови (ДК), являющейся уникальным, неповторимым лечебным средством менее, чем за сто лет спасло жизнь огромному числу людей. Последние 90 лет переливание крови (ПК), под которым сегодня понимают переливание не только цельной крови, но переливание ее компонентов, широко использовалось практически во всех областях медицины. Вместе с тем, многолетняя мировая практика гемотрансфузий показала, что этот метод, будучи весьма ценным, а порой незаменимым, тем не менее, остается опасным вмешательством, сопряженным с определенным риском развития ряда осложнений. Кроме того, за последние годы доступность ДК, в силу ряда объективных причин, ощутимо снизилась. В силу этого и несмотря на то, что ДК остается исключительно ценным лечебным средством, вопросы о возможности и целесообразности, хотя бы в определенных ситуациях, вместо ДК применять иные лечебные средства и использовать ПК лишь по жизненным показаниям, при отсутствие возможности использовать другие методы лечения, до сих пор не получили окончательного решения.

Важность этого вопроса побудила нас в данной статье рассмотреть основные современные аспекты проблемы ПК и обсудить ныне существующие и перспективные возможности расширения использования в клинической практике методов, альтернативных переливанию крови.

Достоверно установленные факты ПК людям документированы лишь начиная с VII в., после открытия Гарвеем в 1628 г. закона о кровообращении. В 1667 г. Жан Батист Дени, врач короля

Людовика XIV, надеясь исцелить буйного сумашедшего перелил ему кровь ягненка и после второго переливания больному стало лучше, хотя спустя короткое время он умер. Несмотря на то, что, как позднее выяснилось, больной умер от отравления мышьяком, в 1670 г ПК было запрещено парламентами Франции и Англии, а позднее и самим Папой Римским. Всего же в VII в. во Франции, Англии, Германии и Италии сделано всего 20 ПК. К гемотрансфузиям, т.е. к ПК, вновь вернулись лишь спустя 150 лет, когда английский акушер Джеймс Бландел, используя новейшие для того времени инструменты, предложил переливать лишь человеческую кровь. В 1873 г польский врач Ф.Гезеллиус выяснил, что после ПК более половины больных умерло, хотя причины трагического исхода многих ПК врачам того времени оставались непонятными. Основная причина этого явления была раскрыта лишь в 1900 г. Карлом Ландштейнером, установившим существование у человека нескольких, не всегда совместимых друг с другом, групп крови и указавшим, что гемотрансfusionные реакции и осложнения связаны с несовместимостью ДК с кровью реципиента. Это открытие положило начало эре ПК, а применение в течение трех первых десятилетий XX в. с целью стабилизации донорской крови, лимоннокислого натрия позволило начать научно обоснованную практику ПК. Здесь же вспомним, что в Азербайджане ДК была впервые перелита больной с тяжелой формой анемии малярийного происхождения доктором Д.Н.Беленьким еще весной 1927 г.

Согласно современным представлениям кровь рассматривается как сложная функциональная система организма, обеспечивающая своевременную доставку кислорода и метаболитов клеткам тканей и удаление из них и межклеточных пространств продуктов катаболизма, а также непосредственно участвующая в процессах, связанных с иммунологической защитой организма.

Такие функции, как транспорт кислорода, гемостаз, фагоцитоз и иммунная защита осуществляется клетками различных линий дифференцировки. Столовая клетка проходит путь от диф-

ференцировки до выхода зрелой клетки из костного мозга за 12-14 суток. Созревшие клетки из костного мозга попадают в кровеносное русло, где находятся от нескольких часов до нескольких месяцев: нейтрофилы - 10 часов, тромбоциты - 10 суток, а эритроциты (ЭР) - 110-120 суток. В костном мозге имеется 3-х дневный запас ретикулоцитов. Масса красного костного мозга примерно равна 50% массы всей костномозговой субстанции и составляет 1400 г., что соответствует весу печени. Для поддержания клеточного состава крови на должном уровне в организме человека весом 70 кг ежесуточно должно нарабатываться 2×10^{11} ЭР, 45×10^9 нейтрофилов, 10^9 моноцитов, 175×10^9 тромбоцитов. При этом, в среднем за 70 лет жизни у него нарабатывается 460 кг ЭР, 5400 кг гранулоцитов, 40 кг тромбоцитов и 275 кг лимфоцитов.

До недавнего времени цельная консервированная ДК считалась единственным, эффективным, универсальным средством лечения. Углубленное изучение лечебных свойств цельной крови и механизма ее действия на организм реципиента, позволило сделать вывод о том, что гемотрансфузии сопряжены с определенным риском для реципиента, поскольку ДК является единственной трансфузационной средой, инфузия которой часто сопровождается осложнениями и даже летальными исходами.

Действительно, результат ПК может быть не только положительным (эффективное действие, клиническое улучшение), но и отрицательным (неэффективное действие, посттрансфузионная реакция или осложнение). Вопреки мнению о том, что соблюдение требований соответствующих инструкций обеспечивает достаточную безопасность ПК посттрансфузионные реакции и осложнения могут наблюдаться даже, если нарушений и погрешностей в процессе ПК крови не было. Современные достижения медицины, к сожалению не дают 100% гарантию, что у пациента ПК не приведет к развитию каких-либо нежелательных реакций или осложнений.

Прежде всего, ПК сопряжено с опасностью инфицирования реципиента возбудителями различных и, в первую очередь, вирусных инфекций. Наибольшую опасность в этом отношении представляют собой вирусы гепатитов В и С, иммунодефицита человека (ВИЧ), цитомегалии, Т-клеточного лейкоза, Эпштейна-Барр, простого герпеса, Коксаки, Денге, желтой лихорадки, геморрагических лихорадок, парвовируса, а также возбудители сифилиса, малярии и т.д. Так, к примеру, среди детей, страдающих талассемией и гемофилией, нуждающихся регулярном переливании эритроцитарной массы (ЭМ) и криопреципитата, к взрослому возрасту не остается ни одного, не инфицированного вирусами гепатитов В и С.

С другой стороны, сейчас общепризнано, что ПК является трансплантацией ткани и должна быть приравнено к хирургической операции. ДК - чужеродная ткань, неизбежно отторгаемую организмом реципиента, что демонстрирует антифизиологическое характер ПК. По образному выражению нобелевского лауреата Нильса Ерне, кровь человека подобна отпечаткам его пальцев - нет двух таких типов крови, которые были бы совершенно одинаковы. Поэтому инфузия ДК неизбежно сопряжена со значительной антигенной нагрузкой организма реципиента, связанной с парентеральным попаданием в него большого количества иммунологически чужеродных компонентов.

Кроме того, в каждой дозе переливаемой ДК возможно присутствие других факторов риска, среди которых можно выделить 3 основных: 1) метаболический (ацидоз, цитратная, калиевая и аммиачная интоксикация); 2) возможные ошибки в определении группы крови и резус-принадлежности донора и больного; 3) микросгустки; вводимые вместе с цельной кровью микроагрегаты и тромбоциты могут представлять опасность при наличии у реципиента тромбофилии, могут вызывать развитие шоковой почки, синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС синдрома), а масса гранулоцитов, оседая в системе кровообращения легких, агрегируясь приводят к возникновению микроэмболов в микроциркуляторном русле легких, что может приводить к развитию синдрома респираторного дистресса.

Помимо перечисленных, существует и ряд других, вполне объективных причин, ограничивающих применение ПК.

В условиях перехода от плановой к рыночной экономике, в службе крови стран СНГ происходят сложные процессы: спад донорского движения по разным причинам (отсутствие мотивации, боязнь инфицирования, экономические сложности, и т.д.), снижение числа истинных безвозмездных доноров крови и увеличение количества доноров крови, требующих компенсации (увеличение такой категории доноров связывают и с риском инфицирования!), отсутствие реальной возможности планирования донорства крови, участившиеся случаи бесплановой массовой заготовки ДК, высокая себестоимость ДК, недостаточное финансирование, отсутствие необходимых консервирующих растворов (заготовка крови в обыкновенных стеклянных флаконах, одиночной пластиковой таре, редкое использование сдвоенных, строенных и др. пластиковых мешков), специального оборудования (клеточных сепараторов, скрестных центрифуг, ОПТИ-пресса, быстрозамораживателей плазмы и др.).

Отметим, что в Азербайджане пока сущест-

вуют сложность и с получением ЭМ, свежезамороженной плазмы, тромбоцитарной массы (ТМ), часто используется цельная кровь. Сегодня здесь полностью отсутствует переработка плазмы и выпуск из нее лекарственных препаратов, хотя еще 10 лет назад в стране производилось 19 наименований препаратов, получаемых из крови. Все это приводит к потере ценного биологического продукта уже на этапе заготовки крови.

Изложенное выше раскрывает основные причины того, почему за последние годы, несмотря на несомненные достоинства ДК, эйфория связанная с ее использованием явно снизилась.

Данные о клиническом использовании ДК свидетельствуют, что в разных странах до 30% переливаемой крови (в основном хирургами, акушерами и гинекологами, терапевтами, педиатрами) являются излишними. Анализ клинического использования ДК в медицинских учреждениях Азербайджана показал, что и в нашей стране врачи довольно часто, традиционно, применяют цельную ДК. Не приходится сомневаться, что доля использованной впустую доно-рской крови в республике остается весьма высокой.

С конца 80-х гг "политика" в отношении ПК стала меняться и предпочтение стало отдаваться переливанию не цельной ДК, а ее жидких и клеточных компонентов. Ныне считается, что показаний для переливания цельной крови нет, или практически не осталось, вернее они строго ограничены рамками форс-мажорных обстоятельств, а также случаями острого кровотечения из-за угрозы гиповолемического шока и при необходимости обменного ПК (операции на сердце с использованием аппаратов искусственного кровообращения, лечение больных с анурией посредством гемодиализа, иммунизация плода в случае резус-конфликтной беременности). Но даже в этих случаях цельную ДК предпочтительно заменить ЭМ с добавлением электролитного раствора, плазмозаменителя или альбумина.

При наличии у больного острого кровотечения необходимо прежде всего провести мероприятия по восстановлению объема циркулирующей крови (ОЦК) и обеспечению гемостаза. Цельная ДК улучшает кислородно-транспортную функцию крови и увеличивает ОЦК, но одновременно увеличивает опасность циркуляторной перегрузки сердечно-сосудистой системы больного. В целом переливание цельной ДК представляет большую опасность по сравнению с компонентами крови. Единственным поводом к трансфузии консервированной цельной ДК больному должно служить полное отсутствие у врача других средств лечения.

Самый первый вопрос, который должен за-

даться себе клиницист при назначении ПК и ее компонентов и препаратов - так ли необходимо это лечение конкретному больному в данный момент? При определении показаний к назначению ПК, следует выяснить какую конкретно трансфузионную среду лучше перелить больному и есть ли ей альтернатива?

В банках крови заготавливаются цельная кровь и ее компоненты. Компоненты крови получают из ДК посредством ее фракционирования обычным центрифугированием в разных скоростных режимах, либо фракционирования с применением специальных растворов, создающих градиент плотности и специальных режимов центрифугирования.

Компонентная терапия имеет следующие преимущества: предупреждение гиперволемии и острой сердечно-сосудистой недостаточности (в частности при переливании ЭМ в одном и том же объеме больному вводится в 2 раза больше количества ЭР, чем при трансфузии цельной крови); проведение избирательной коррекции дефицита форменных элементов и белковых фракций крови, факторов плазменного гемостаза; снижение сенсибилизации организма больного к антигенам клеток крови и плазменных белков; профилактика тяжелых посттрансфузионных реакций и осложнений, в том числе острой почечной недостаточности; достижение максимального и быстрого клинического эффекта; усиление действия медикаментозных средств.

Для нужд клинической практики в банках крови могут быть приготовлены следующие компоненты крови: 1) различные виды эритроцитодержащих сред: (ЭМ; эритроконцентрат; эритроцитная взвесь; эритроцитная масса, обедненная лейкоцитами и тромбоцитами; эритроциты полученные посредством афереза; криоконсервированные эритроциты; отмытые эритроциты - отмытая в физиологическом растворе нативная или размороженная ЭМ); 2) различные виды тромбоцитосодержащих сред: (ТМ - тромбоциты полученные методом афереза от одного донора; тромбоконцентрат - терапевтическая доза тромбоцитов, порученная от концентратов тромбоцитов из одной дозы крови 6-10 доноров; тромбоциты восстановленные - полученные из свежезаготовленной цельной крови); 3) плазма: (нативная плазма; свежезамороженная плазма, полученная из цельной крови заготавливается в первые 6 часов, но не позднее 18 часов после донации содержит биологически активные факторы свертывания; плазма полученная методом афереза; криопреципитат - получают из свежезамороженной плазмы, содержит в своем составе VIII фактор, фактор Fon Villebrand, основные части XIII фактора и фибринектина; плазма очищенная от криопреципитата).

В последнее время криопреципитат причис-

ляют к препаратам крови. Однако к препаратам крови прежде всего относят альбумин, протеин, иммунные препараты, очищенные концентраты факторов VIII - IX, средства местного гемостаза (фибринная губка и пленка).

Показанием к переливанию ЭМ является снижение способности крови транспортировать кислород. Подобное наблюдается при различных формах анемий, что и обуславливает лечебное применение ЭМ в практике гематологов и терапевтов. Трансфузия ЭР обязательна при снижении уровня гемоглобина ниже 70-80 г/л и гематокрита менее 25%. Применение ЭМ значительно уменьшает отрицательный эффект цельной крови, ускоряет и усиливает противоанемический эффект гемотрансфузий их гемостатический потенциал. Срок хранения ЭМ, полученной из цельной крови, заготовленной на современных гемоконсервантах составляет от 12 до 35 дней, повышенный pH раствора с наличием фосфатного буфера удерживают на нормальном уровне показатели АТФ, ДГФ и кислородотранспортную функцию ЭР. Основная роль в кислородтранспортной функции донорских эритроцитов принадлежит промежуточному компоненту гликолиза - 2,3-дифосфоглицерату, который исчезает через 7-10 дней после хранения в консерванте и через 15 дней при хранении в реинфузии растворе SAGM. Содержание этого компонента гликолиза восстанавливается в донорских ЭР в течение суток после переливания, и в результате - улучшается диссоциация оксигемоглобина и передача кислорода тканям. Вот почему при выраженной анемической гипоксии больным необходимо переливать донорские эритроциты малого срока хранения.

Недостаточное количество тромбоцитов или их качественная неполноценность (тромбоцитопатии), могут приводить к тяжелым геморрагическим синдромам с развитием летального исхода. Показанием для переливания тромбоцитов больным может быть: снижение количества тромбоцитов до $20,0 \times 10^9 / \text{л}$, когда часто наблюдаются клинические проявления тромбоцитопенического синдрома; снижение количества тромбоцитов независимо от геморрагических проявлений; в ургентных случаях при тромбоцитопатиях (петехиальные высыпания и синюшность на коже нижних конечностей, спонтанная кровоточивость слизистых полостей рта и носа, геморрагии на верхней половине туловища, на коже лица, кровоизлияния в конъюнктиву и на глазном дне, кровотечения из желудочно-кишечного тракта, матки, почки, мочевого пузыря).

Показанием к переливанию плазмы является дефицит плазменных факторов, в том числе при острой массивной кровопотере, ДВС-синдром, гемофилия А и В при кровотечениях и кровоизлияниях в случае отсутствия факторов VIII, IX и кри-

опреципитата, коагулопатии, обусловленной дефицитом плазменных антикоагулянтов, болезни печени, передозировки антикоагулянтов непрямого действия, проведении плазмафереза с удалением более 0,75% ОЦК, а также тромботические процессы на фоне гепаринотерапии.

Сообщения о все новых опасностях, связанных с ПК, послужили мощным толчком для внедрения методов, сберегающих кровь и альтернативных ее ПК. В 1998 г была создана Ассоциация по развитию альтернатив ПК (NATA - Network for advancement of transfusion alternatives), способствующей научной разработке и внедрению в практику методов лечения, альтернативных ПК.

Говоря об альтернативе ПК, под "истинной" альтернативой ПК следует понимать полный отказ от использования ДК (как цельной, так и ее компонентов). В тоже время в ведущих клиниках при лечении больных могут использоваться компоненты крови, которые отличаются от традиционно заготавливающихся в банках крови. Применение этих, "улучшенных", "моделированных" компонентов крови, а также других методов (способов), по нашему мнению, можно было бы считать "условной" альтернативой ПК. Обоснование их эффективности в лечении больных, позволило бы, в дальнейшем, более широко внедрить эти альтернативы ПК в клиническую практику.

В настоящее время к альтернативным ПК методам относят: 1) кровезамещающие растворы (колоиды, кристаллоиды, плаззаменители на основе гидроксиэтилированного крахмала), используемые для поддержания объема сосудистой системы; 2) использование аутологичной крови (ЭР, плазма); 3) использование эритропоэтинов в сочетании с препаратами железа с целью стимулирования выработки у больных собственных ЭР; 4) кровезаменители с газотранспортной функцией - в частности эмульсии перфторуглеродов; 5) лейкоцитарные фильтры; 6) внутривенное введение различных препаратов в профилактике и лечении различного вида кровотечений, а также при выраженной анемии; 7) применение колониестимулирующих факторов гранулоцитов в хирургической практике и 8) использование специальных лазерных и электрических скальпелей, сразу останавливающих кровь.

Сейчас не вызывает сомнений необходимость тщательного пересмотра инфузационно-трансфузионной терапии при различных заболеваниях. Нерациональная тактика инфузационно-трансфузионной терапии с использованием ДК и ее компонентов приводит к дисбалансу жидкости в сосудистой системе, изменению реологии крови, увеличению секвестрации и депонирования крови и как следствие - развитию гиповолемии. Транспорт кислорода кровью тесно связан с ее реологическими свойствами. Увели-

чение вязкости крови, нарушение микроциркуляции с повышением периферического сопротивления крови, приводят к уменьшению снабжения тканей кислородом.

Уменьшение использования препаратов крови при лечении кровопотери возможно достичь посредством метода инфузационной гемодилюции. Врачи для восполнения дефицита крови и нормализации микроциркуляции все еще продолжают использовать 0,9% раствор натрия хлорида, рекомендованные при острой кровопотере И.Р.Тархановым еще в 1898 г. Однако несмотря на доказанное его лечебное действие, гемодинамический эффект этого простого солевого препарата обычно бывает кратковременным.

В случае потери крови для поддержания объема сосудистой системы необходимо шире использовать кровезамещающие растворы (кристаллоидные растворы, синтетические коллоиды). Присутствие в кристаллоидах изоосмолярных, полионных электролитов: K^+ , Ca^{++} , Mg^{++} , Cl^- (Рингер) с носителем резервной щелочности (Рингерлактат-Раствор Хартмана, Рингер-ацетат, гидрокарбонат), участие инфузионных антигипоксантов (Мафусол, Реамберин) в восстановлении клеточного метаболизма и активации адаптации клетки к недостатку кислорода через цикл Кребса, выгодно отличает кристаллоиды от изотонического раствора натрия хлорида. Вместе с тем их волемическое действие (гемодинамический эффект) непродолжительно и/или недостаточно выражено, в связи с чем кристаллоиды применяются при легких степенях шока, небольших кровотечениях или же в сочетании с коллоидными растворами. При кровотечениях, при огнестрельных ранениях на догоспитальном этапе, до того как произведена перевязка сосудов, при развитии ДВС-синдрома (в частности в акушерско-гинекологической практике) цельную кровь переливать нельзя.

Искусственные коллоиды на основе желатина (Желатиноль, Гелофузин), на основе декстрагена (Полиглюкин, Реополиглюкин, Полиглюсоль, Полифер) обладают волемическим, реологическим, гемостатическим эффектами, нормализуют гемопоэз, купируют ацидоз. В клинической практике появились кровезаменители на основе гидроксиэтилкрахмала (Воловен 6%, Волекам 6%, НАЕС-стерил 6% и 10%, Гемохес 6% и 10%, Рефортан 6% и Рефортан плюс 10%, Стабизол, Инфукол ГЭК) и на основе полиэтиленгликоля (Полиоксифумарин, Полиоксидин), способные наряду с рядом лечебных свойств эффективно восстанавливать гемодинамику.

Лечение можно начинать с введения растворов с высокой молекулярной массой: гидроксиэтилированного крахмала, которые обладают сродством к человеческому гликогену и рас-

щепляются амилазой крови. В отличие от декстранов эти препараты имеют не линейную, а разветвленную структуру молекулы, что предотвращает даже частичное проникновение молекул в интерстициальное пространство. Волемический эффект - есть отношение прироста ОЦК к объему введенного коллоида в процентах. Считается, что волемический эффект, превышающий 100%, свидетельствует о перемещении жидкости из интерстициального пространства в сосудистое русло. Гемодинамический эффект препаратов на основе крахмала в несколько раз превышает таковой при введении раствора альбумина, а длительность гемодилюционного эффекта составляет 4-6 ч.

При массивной кровопотере, ввиду развития гипогликемии, в инфузионно-трансфузионную терапию могут быть включены концентрированные растворы углеводов. Введение 10-20% растворов углеводов восстановлению энергетических ресурсов и потенцирует гемодинамический эффект.

К альтернативным способам профилактики и лечения при кровопотере также относятся использование аутокрови, заготовленной до операции (т.н. "резервирование" в связи с опасностью кровопотери во время плановой операции), а также собранной во время операции. Научных доказательств различий в клинической эффективности трансфузий аутологичной и ДК пока еще собрано недостаточно. Переливание аутологичной крови имеет преимущество из-за значительно меньшей доли риска по сравнению с ДК. При аутотрансфузии исключаются: развитие синдрома гомологической крови, острой легочной недостаточности, иммунологической болезни "трансплантат против хозяина", алоиммунизация, передача ДК трансфузионных инфекций, нежелательный иммунодепрессивный эффект. Этот метод гемотрансфузии, обеспечивая психологическое равновесие больного, быстро и экономично восстанавливает потерю циркулирующей крови. Вместе с тем, независимо от природы компонента, общими для всех трансфузий остаются: риск бактериальной контаминации, циркуляторной перегрузки, а также человеческий фактор (техническая и канцелярская ошибки).

Как отмечает А.И.Воробьев, как только кровь вытекла из сосуда, она претерпевает грубейшие, необратимые изменения, включающие образование микросгустков. Цельную аутокровь заготавливать не нужно, так как в ней присутствуют те же нежелательные компоненты, что и в цельной донорской крови. При снижении артериального давления микросгустки могут провоцировать ДВС-синдром с развитием неприятных последствий. От аутодоноров желательно заготавливать отдельно эритроциты и отдель-

но плазму.

Уменьшение использования ДК в клинической практике возможно посредством внедрения следующих альтернативных подходов: а) предоперационная заготовка и хранение аутокрови; б) предоперационная гемодилюция непосредственно в день операции и ПК во время операции; в) интраоперационная реинфузия аутокрови, аспирируемой из операционной раны в первые часы после операции. С этой целью используется аппарат "семл-сейвер" ("сберегателей" клеток, позволяющих получать отмытые ЭР) для сбора, очистки и обратного ПК. Необходимо подчеркнуть, что реинфузируют непосредственно ЭР, без плазмы, которая отмывается в процессе заготовки.

Предоперационная заготовка компонентов крови включает дозированный, при необходимости неоднократный забор крови или ее компонентов, с последующим их хранением и переливанием во время операции. В перспективе криоконсервированные ЭР, могут храниться до 5 лет в созданном банке аутокрови. Это, так называемый "самозащитный" вид аутодонорства, когда любой человек может сдать собственную кровь или ее компоненты на сохранение в банк крови с последующим использованием ее при необходимости. Целенаправленное использование длительно хранящейся аутологичной крови (ЭР, плазма) в лечебной практике теоретически может увеличить объем общенационального фонда заготовленной крови и снизить потребность в донорской крови. Однако заготовка такой аутокрови процесс трудоемкий и дорогостоящий. Необходима широкая пропаганда непосредственного предоперационного аутодонорства как наиболее безопасного и дешевого способа переливания крови и ее компонентов. Предоперационная заготовка аутокрови, не являясь способом увеличения стратегических запасов крови, позволяет избегать использования донорской крови при многих плановых операциях. В случае недостаточной заготовки аутокрови приходится переливать больному донорскую кровь. Чрезмерная же заготовка сопряжена с серьезным истощением резервов здравоохранения, так как до 40% заготовленной во всем мире аутокрови обычно не переливается.

Имеются сообщения о применении аутокроводачи у женщин с отягощенной беременностью - при наличии предлежания плаценты в III триместре беременности и при плановом родоразрешении. В случае наличия соответствующего банка, аутокровь забиралась бы у женщины до планируемой беременности и при необходимости переливалась во время родоразрешения при возникновении кровотечения. Показана отличная результативность переливания заранее заготовленной аутоплазмы роженицам, которым

показано кесарево сечение. В этом случае практически не наблюдаются осложнения, связанные с кровотечением и экстирпацией матки.

Свежезамороженная плазма вводится для восполнения факторов свертывания крови и профилактики коагулопатии. По-видимому необходима комбинации предоперационной заготовки аутоплазмы с реинфузией крови у беременных группы высокого риска развития кровотечения. Комбинация этих разновидностей аутодонорства позволит значительно уменьшить применение компонентов ДК.

Появление "семл-сейверов" вывело реинфузию на новый уровень. Сниженный после отмывания уровень свободного гемоглобина, значительно уменьшает риск развития нефротоксичности реинфузируемых аутоэрритроцитов. При реинфузии кровь из операционной раны аспирируется с помощью стерильного отсоса в специальную ёмкость, где смешивается с гепарином, фильтруется, затем поступает в сепаратор, в котором отмывается в изотоническом растворе хлорида натрия. Концентрированная взвесь ЭР может быть возвращена в кровяное русло больного уже через несколько минут. Использование одноразовых магистралей и наличие в аппарате фотозлементов делают процедуру безопасной.

Известно, что почечный гормон эритропоэтин (ЭП), стимулирующий образование ЭР, воздействуя на митоз и дифференцировку стволовых клеток предшественников, поддерживает массу циркулирующих ЭР адекватно потребностям организма в кислороде. Другими словами, являясь гематопоэтическим фактором роста, ЭП регулирует эритропоэз, то есть продукцию зрелых форм ЭР из их предшественников. Абсолютная или относительная недостаточность ЭП характерна для многих наследственных и приобретенных анемий. Необходимость коррекции таких анемий привело к созданию посредством метода генной инженерии искусственного, рекомбинантного ЭП (рЭП). Этот препарат аналогичен эндогенному гормону и с успехом применяется при анемиях различного генеза. Показано, что больным анемией, которые получали рЭП (одновременно с препаратами железа), требовалось меньше трансфузий ЭМ, а часть из них становилась трансфузионно независимыми.

В настоящее время наряду с естественными переносчиками газов крови - ЭР появились и искусственные препараты. В медицинскую практику уже начали внедрять кровезаменители - переносчики кислорода на основе перфторорганических соединений - эмульсии перфторуглеродов (Перфторан) и растворы модифицированного гемоглобина (Гелен-пол), обеспечивающие перенос кислорода и улучшающие общее состояние пострадавшего в шоке. Под влиянием

перфторана улучшается газотранспорт: увеличивается кислородная ёмкость, суммарная поверхность газообмена и растворимость кислорода в среде. Частички перфторана имея в 100 раз меньший объем по сравнению с ЭР, свободно проходят через спазмированные, тромбированные и спазмированные сосуды. Перфторан снижает концентрацию фибриногена, активность фактора XIII, повышает фибринолитическую активность, вызывает дезагрегацию тромбоцитов.

К альтернативным методам относят также лейкофильтрацию крови и эритроцитарных сред, посредством различных лейкоцитарных фильтров. Известно, что с первых часов хранения в ЭМ образуются агрегаты тромбоцитов, а в течение суток лейкотромбоцитарные агрегаты. Вокруг этих многочисленных агрегатов размером от 4 до 200 мкм образуются нити фибринова и при использовании стандартных систем для переливания крови существует риск тромбоэмбологических осложнений с развитием респираторного дистресс-синдрома. Имеются сведения о том, что аллогенная трансфузия повышает риск послеоперационных осложнений.

Профилактика всех этих осложнений заключается в применении донорских ЭР предварительно лейкофильтрованных или с удаленным лейко-тромбоцитарным слоем, либо в использовании при переливании ЭР микроагрегатных фильтров. Переливание лейкофильтрованной ЭМ или взвеси (число лейкоцитов в дозе менее 1<10) значительно снижает число нежелательных иммунологических эффектов, источником которых являются лейкоциты донора. У больных, подвергшихся операциям, получавшие трансфузии аллогенной цельной ДК, послеоперационные бактериальные осложнения чаще наблюдались у пациентов, получавших трансфузии крови, не обедненной лейкоцитами. Показана эффективность лейкофильтрации при использовании терапевтического плазмафереза в комплексном лечении некоторых иммунопатологических состояний, осложненных бактериальной инфекцией.

В последние годы действенной альтернативой ДК (ее компонентам и препаратам) все чаще становятся различные медицинские препараты и даже продукты генно-инженерных технологий. В профилактике и лечении различных железодефицитных состояний все шире используются препараты "Венофер", "Мальтофер", и др. Для остановки кровотечений в различных клинических ситуациях как у взрослых, так и у детей очень эффективен рекомбинантный VII активированный фактор свертывания крови (препарат НовоСэвэн), имеются сведения об эффективности парентеральных введений демопрессина (препарат "Эмосинт"). В профилактике и лечении акушерских кровотечений имеет перспективы

применение препарата "Трансамча" (транексамовая кислота).

По нашему мнению к "условным" альтернативным методам ПК сегодня необходимо отнести: 1) осуществление реорганизации в службе крови, с учетом возрастающей потребности в донорской плазме, с перспективой ее глубокой переработки; 2) расширение арсенала трансфузионных сред, внедрение в медицинскую практику новых методов компонентной терапии, позволяющих полноценно и рационально использовать клетки крови доноров; 3) коррекция гипоксических состояний у больных наследственными и приобретенными анемиями препаратами, обладающими свойством специфически модулировать различные биохимические и молекулярные механизмы патогенеза заболевания; 4) разработка и применение фармакоцитов - клеток крови, соединенных с фармакологическими препаратами для потенцирования их действия; 5) применение трансформированных донорских ЭР (унифицированных по АBO-псифичности.).

Рассмотрим некоторые из этих "условных" альтернативных методов.

Есть мнение, что в связи с социальными переменами, в ближайшем будущем, может быть осуществлена реорганизация в службе крови, в частности разделение службы забора крови от донорства ЭР. Развитие производства препаратов крови потребует значительного увеличения заготовки плазмы крови и более рационального забора ЭР. Вероятно, что с усовершенствованием трансфузиологического пособия потребность в ЭР будет постепенно снижаться. Необходимо развить истинно родственное и безвозмездное донорство, реализовать на практике элитное донорство - принцип "один донор - один больной", контактное донорство ЭР и тромбоцитов для специализированных учреждений (т.н. фиксированные списки организованных доноров для конкретных больных).

Сегодня очень важно полноценно и рационально использовать донорские ЭР при лечении больных, находящихся на длительных гемотрансфузионных режимах, зависимых от переливаний ЭР. Этую задачу пытаются решать различными способами: получение от одного и того же донора двойной дозы ЭР, способом, подобным двойному плазмаферезу, либо проведением "двойного клеточного афереза"; использование донорских ЭР с учетом возрастных, биохимических и морффункциональных характеристик клеток; усовершенствование метода восстановления ("омолаживания") длительно хранящейся ЭМ; использование модифицированной крови при проведении аутоплазмафереза (ультрафиолетовое облучение аутокрови, внутривенное лазерное облучение крови, электрохимическая деток-

сиация и др.).

Повышение приживляемости переливаемых ЭР имеет важное значение при лечении больных, вынужденных часто получать гемотрансфузии. В 1978 г. была получена фракция молодых кроличьих ЭР, посредством метода центрифугирования по плавучей плотности в градиенте арабиногалактана. Переливание их животным показало, что эти фракции ЭР живут на 50% дольше, по сравнению с нефракционированными ЭР. Вскоре после этого начались разработки методов выделения молодых фракций ЭР из ДК для клинического использования. Необходимую фракцию получали посредством клеточных сепараторов непрерывного тока, прерывистого тока, рефрижераторных центрифуг, с использованием различных режимов центрифугирования и градиентов плотности, непосредственно от доноров, из свежезаготовленной или консервированной крови.

Выделенные молодые фракции ЭР назвали "неоциты", а процесс их афереза "неоцитаферез". Степень обогащения неоцитами измеряют активностью пируваткиназы, глутаминоксалат-трансферазы, уровню ретикулоцитов, ацетилхолинестеразной активностью в мембранах эритроцитов, концентрацией креатинина. Неоциты - клетки имеющие средний возраст 30 дней и меньше, в то время как в стандартных дозах крови средний возраст ЭР 60 дней. Средняя приживляемость в кровеносном русле неоцитов значительно выше, чем для нефракционированных клеток, что позволяет увеличивать интервалы между трансфузиями у больных нуждающихся в частых переливаниях крови.

Известно, что в результате гипоксии на клеточном и субклеточном уровнях происходит нарушение обмена, и прежде всего, энергетических и восстановительных процессов в организме больного. В условиях гипоксии происходит повреждение молекулярных механизмов функционирования дыхательной цепи митохондрий, заключающееся в блокаде терминального ее звена. Эта блокада происходит из-за накопления в клетке токсических продуктов метаболизма в результате ацидоза и не компенсируется активацией неосновных путей переноса электронов. Оказалось, что важная роль в энергоснабжении организма при гипоксии принадлежит янтарной кислоте. Естественный метаболит организма, поставщик богатых энергией соединений и субстрат цикла Кребса, янтарная кислота способна окисляться в тканях при снижении парциального давления кислорода, когда окисление НАД-зависимых субстратов прекращается. В связи с тем, что скорость фосфорилирования янтарной кислоты значительно выше, чем НАД-зависимых субстратов, в единицу времени за счет янтарной кислоты синтезируется больше АТФ. В

ряде экспериментально-клинических исследований показана обоснованность и целесообразность использования нового гемокорректора Сукцинасола (по химической структуре сукцинимиды являются производными янтарной кислоты) для лечения гипоксических состояний различного генеза с доминирующими метаболическими нарушениями.

В последнее десятилетие было открыто новое интересное свойство цитостатика гидроксимочевины (торговое название Гидреа), давно применяемого в онкологии и онкогематологии. Оказалось, что у больных серповидноклеточной анемией этот препарат повышает выработку фетального гемоглобина (HbF) вместо патологического неправильного HbS. Гидроксимочевина нарушая синтез ДНК может перепрограммировать прогениторовые клетки эритроидальной линии с производства правильного гемоглобина HbA на производство плодового HbF, который в свою очередь нарушает полимеризацию патологического HbS, проявляющегося при серповидноклеточной анемии. В результате частичного замещения HbS фетальным HbF улучшаются реологические свойства крови движение по капиллярному руслу, что в конечном итоге уменьшает у больных частоту болевых кризов и легочных осложнений, предотвращает инсульт и асептический некроз, снижает количество и выраженность гемолитических кризов и число необходимых гемотрансфузий при этой генетически обусловленной болезни.

Серповидноклеточная анемия и бета-талассемия - наследственные заболевания крови, представляющие серьезную проблему для национального здравоохранения многих стран и, в частности для Азербайджана. В некоторых исследованиях продемонстрирован синергический эффект гидроксимочевины и рЭП у больных серповидноклеточной анемией. Применение рЭП у больных талассемией и у пациентов со смешанной патологией (серповидноклеточная анемия/талассемия) позволило исключить ПК у половины пациентов, добиться клинического улучшения и повышения качества их жизни.

В настоящее время разрабатываются методики трансформации ЭР других групп крови в "универсальные" эритроциты О (I) группы путем воздействия соответствующих ферментов (например, высокоочищенной альфа-галактозидазы) на химическую структуру группоспецифических антигенов ЭР. Реализация этого проекта сделает возможным переливать такие ЭР без учета групповой специфиности в любых условиях и при первой необходимости. Ожидается, что в результате успешной отработанной технологии и оптимальных объемах производства будет достигнута значительная экономия при использовании переливания ЭР (до нескольких сотен млн

долларов в год). Такие ЭР, приближаясь по цене к альтернативным, искусственным кровезаменителям-переносчикам кислорода (липосомы, эмульсии и др.), имеют преимущество в иммунологическом плане, т.к. организм в этом случае не будет подвержен массированной атаке большого количества чужеродных компонентов.

В заключении хотелось бы подчеркнуть, что эпоха ПК началась менее ста лет назад и за это время переливание ДК позволило спасти миллионы человеческих жизней. Однако изложенные выше факты указывают на то, что сегодня усилия врачей следует направить на уменьшение числа ПК в лечебной практике. Во всех случаях, когда возможно, необходимо использовать методы альтернативные ПК, а на ПК решаться лишь по

жизненным показаниям после тщательной оценки степени риска. Безусловно, эпоха переливания ДК лишь тогда подойдет к концу, когда будет найдена реальная альтернатива переливанию крови.

SUMMARY

The blood transfusion - is there the alternative?

A.Kerimov

The paper is dedicated to problem of blood transfusions role in the modern medicine and contains necessary information demonstrated real possibility in some cases to replace the blood transfusions with other means and methods of treatment.

Поступила 25.05.2004

Трансфузионные вирусные гепатиты: традиционные и нетрадиционные аспекты медицинско-социального значения

М. К. Мамедов, М. И. Михайлов, А. Э. Дадашева

Международная Экоэнергетическая Академия; НИИ эпидемиологии и микробиологии им.Н.Ф.Гамалеи РАМН, г.Москва

Рассматривая проблему "трансфузионных инфекций", в первую очередь отметим, что препозитив "трансфузионный" семантически восходит к термину "гемотрансфузия", который уже на протяжении десятилетий широко используется в литературе для обозначения переливания крови. И надо признать, что само понятие "трансфузионные инфекции" (анг.: *transfusional-ly-transmited infections*) сформировалось лишь после того, как в процессе многолетней мировой клинической практики переливаний крови и ее отдельных компонентов выяснилось, что эти процедуры могут обеспечивать реализацию особого, артифициального механизма передачи ряда патогенных возбудителей.

Возможность передачи возбудителей инфекционных заболеваний с переливаемой кровью была доказана еще в 1874 г. Г.Н.Минхом и О.О.Мочутковским в опытах по самозаражению возвратным тифом, а в 1900 г. случай трансфузионного заражения добровольца желтой лихорадкой был документирован и в экспедиции Уолтера Рида на Кубе. Более того, метод трансфузионного инфицирования даже нашел применение в практике: в 1927 г. Ю.Вагнер-Яурегг

удостоился Нобелевской премии за разработку метода пиротерапии больных прогрессивным параличом, которым переливали кровь больных малярией, взятую у них на высоте приступа (10).

Формально к числу трансфузионных можно было бы отнести все те инфекции, возбудители которых в принципе могут передаваться от больного здоровым при гемотрансфузии. Однако известно, что в процессе развития десятков инфекций их возбудители в течение определенного, пусть даже очень короткого промежутка времени присутствуют в крови, которая, будучи взята у больного в этом промежутке времени и перелита здоровому, может вызвать его заражение. Поэтому сегодня в соответствие со сложившейся традицией к трансфузионным не относят инфекции, преимущественно передающиеся иным путем (например, респираторные и даже трансмиссивные инфекции). В настоящее время трансфузионными считаются те инфекции, которые в основном передаются парентеральным путем, за счет которого эпидемиологический процесс постоянно поддерживается на более или менее постоянном уровне. Поэтому в дефиницию трансфузионных инфек-

ций (ТИ) ныне включают ряд их важнейших особенностей.

Во-первых, для основной части ТИ характерна передача соответствующих возбудителей при: 1) переливании крови и ее препаратов; 2) проведении различных диагностических, лечебно-профилактических манипуляций, сопряженных с риском повреждения целостности кожи и слизистых оболочек при использовании инструментов или оборудования, контаминированных соответствующими возбудителями; 3) осуществлении процедур, связанных с экстракорпоральной обработкой крови (гемодиализ, гемосорбция, плазмаферез и др.) и 4) пересадке органов и тканей (6).

Во-вторых, возбудители ТИ, независимо от места основного пребывания в организме, длительный период находятся в крови и соответственно в лимфе и тканевой жидкости, причем их персистенция в крови становится реально значимой при: 1) высокой частоте развития хронических форм инфекций и 2) несостоительности иммунной защиты организма ("нестерильный" иммунитет).

В-третьих, несмотря на продолжительное пребывание в крови возбудителей в концентрациях, достаточных для обеспечения инфекционности ее малых и сверхмалых объемов, большинство ТИ в эпидемиологическом отношении не относятся к "кровяным" инфекциям (4).

Как известно, условия для артифициальной реализации в широких масштабах парентеральной передачи возбудителей инфекций существуют менее 200 лет (первый шприц был изготовлен не ранее 1835 г.), а широкое использование переливания крови началось лишь после 1-й мировой войны. Поэтому парентеральный механизм передачи инфекций не может быть признан ведущим в поддержании циркуляции их возбудителей в человеческой популяции в естественных условиях, так как есть весомые основания полагать, что возбудители большинства ТИ существуют в природе уже не одно тысячелетие. Это объясняет и то, что развитие крупных вспышек ТИ в период до широкого внедрения в медицину инъекционного метода введения крови и лекарственных препаратов было маловероятным.

В то же время, возбудители ТИ могут из крови проникать во многие биожидкости (секреты, экскреты и др.) и в естественных условиях передаваться иными (не парентеральными) путями, за счет которых эпидемический процесс продолжается на том минимальном уровне, который обеспечивает сохранение возбудителей в природе как самостоятельных биологических видов.

Таковыми, скорее всего, были реализуемые в естественных условиях половой и вертикаль-

ный пути передачи, а упоминаемые в качестве таковых некоторыми авторами ритуальные скарификации и повреждения кожных покровов (например, при инициации и др.) с использованием контаминированных возбудителями колющих и режущих инструментов, играли лишь второстепенную роль в поддержании эпидемического процесса.

Действительно, практически все ТИ в естественных условиях могут распространяться так же, как и возбудители болезней, передающихся половым путем - sexually transmitted diseases (STD), а лица, наиболее часто инфицируемые возбудителями STD (группы риска), одновременно относятся к группам высокого риска инфицирования возбудителями ТИ. Перинатальный (нередко именуемый "вертикальным") путь инфицирования плода от больной матери также значим для всех ТИ и реализуется посредством преформированного парентерального механизма инокуляции в момент прохождения плода по родовым путям (*per vias naturalis*) (10).

Из изложенного выше ясно, что указанным критериальным особенностям ТИ соответствуют лишь немногие вирусные инфекции, среди которых наиболее важное медико-социальное значение имеют ВИЧ-инфекция и группа вирусных гепатитов, преимущественно передающихся посредством парентерального механизма.

Предпосылки к формированию представлений о ТИ как таковых и их важном значении как субъектов разработки и внедрения специальных методов и средств профилактики были непосредственно связаны с инфекциями, вызванными, как теперь ясно, вирусом гепатита В (ВГВ) и в меньшей степени - вирусом гепатита С (ВГС), причем основы этих представлений были заложены задолго до идентификации этих вирусов.

Сегодня уже трудно точно определить, когда и где в естественных условиях был документирован первый случай развития у человека гепатита В (или гепатита С) после парентеральной манипуляции. Можно лишь вспомнить о наблюдениях И.Люргмана и Ф.Йена, которые еще в 1885 г. в Германии независимо друг от друга описали вспышки желтухи среди лиц, привитых против оспы вакциной, содержащей, как выяснилось, лимфу одной и той же группы доноров (11).

Позднее, уже в 20-гг. прошлого века, было отмечено заметное учащение случаев желтухи, развившихся после введения больным сифилисом сальварсанта, и среди больных диабетом, получавших инъекции инсулина. Надо заметить, что еще в то время было высказано мнение, что эти случаи были обусловлены вирусной инфекцией, переданной загрязненным шприцем, а в литературе появился термин "шприцевая желтуха". За последующие годы был накоплен материал, однозначно указывающий на реаль-

ность переноса гепатитной вирусной инфекции не только при инъекционном введении лечебных средств, но и, особенно, после переливания крови, ее компонентов и приготовленных на их основе лекарственных препаратов.

Тем не менее, необходимость разработки эффективных мер профилактики ТИ впервые была реально поставлена на повестку дня на уровне здравоохранения отдельных стран, а позднее - и в международном масштабе лишь в середине XX века и именно в связи с "сырьевой гепатитом", с 1947 г. именуемым "вирусным гепатитом В" (ГВ).

Появление на мировой эпидемиологической арене ГВ, однако, еще не в полном объеме выяснило актуальность проблемы ТИ, хотя и поставило задачу по обеспечению эффективной стерилизации медицинских инструментов, в первую очередь - инъекционных игл и шприцев. Идентификация ВГВ и создание доступных методов его диагностики, а также установление факта глобального распространения этой инфекции, часто протекающей в субклинической форме, привело к осознанию не только значимости этой проблемы, но и сложности задачи по предотвращению трансфузионной передачи ГВ (11).

Сложившаяся ситуация осложнялась и тем, что уже в самом начале 70-х гг прошлого века стали появляться отдельные сообщения о случаях повторного заболевания людей гепатитами, при которых, несмотря на высокую чувствительность использованных методов лабораторной диагностики, не удавалось выявить специфических маркеров, характерных для ГВ. Это указывало на существование, по крайней мере, еще одной разновидности вирусного гепатита, возбудитель которого также передавался трансфузионным путем. Это привело к тому, что для обозначения таких инфекций стал использоваться термин "посттрансфузионные вирусные гепатиты".

Актуальность проблемы ТИ и социальной значимости их профилактики еще более рельефно выяснились в 70-е гг. ХХ в. Во-первых, этот период ознаменовался появлением новых методов диагностики и лечения целого ряда заболеваний. Стремительный характер приобрело развитие трансплантологии, расширились масштабы использования эндоскопии, появились инвазивные методы диагностики (лапароскопия, торакоскопия, артроскопия и др.) и все шире стали использоваться методы экстракорпоральной обработки крови.

Между тем, становилось все очевиднее, что параллельно с расширением сферы применения названных выше и других новых методов и средств диагностики и лечения, зачастую отмечалось ощутимое повышение риска инфи-

цирования пациентов ВГВ и возбудителями других ТИ за счет появившихся "новых" факторов для реализации парентерального механизма их передачи. Складывалась парадоксальная ситуация, когда в странах с хорошо развитой системой здравоохранения стало возрастать эпидемиологическое значение путей передачи ВГВ, обусловленных лечебно-диагностическими манипуляциями, и в распространении этой инфекции ведущую роль стали играть ятрогенные пути инфицирования (в связи с этим в тот период ГВ образно называли *or proprium medicorum*, т.е. "позором медиков").

Осознание социальной опасности распространения ГВ привело к пониманию того, что для его предотвращения необходимо безотлагательно принять все возможные профилактические и противоэпидемические мероприятия и осуществлять дальнейший поиск эффективных способов контроля и борьбы с этой инфекцией. Заметим, что именно в тот период начался процесс отказа от использования стеклянных шприцев и некоторых других медицинских инструментов и постепенный повсеместный переход на инструменты одноразового использования.

В середине 80-х гг. группа ТИ пополнилась ВИЧ-инфекцией, которая по важнейшим эпидемиологическим особенностям весьма походила на инфекцию, вызванную ВГВ. Информация о быстром распространении в мире нового заболевания - СПИД вызвала серьезную обеспокоенность мирового сообщества, результатом чего стала консолидация усилий по совершенствованию системы профилактики, эффективной не только в отношении ВИЧ-инфекции, но и ГВ. Эти же обстоятельства побудили правительства многих стран принять законодательные акты по ужесточению существующих систем контроля переливаемой крови (9). В этот же период стало все чаще высказываться мнение о том, что проблема профилактики ТИ существенно шире, чем проблемы СПИД или ГВ в отдельности.

В 1989 г. был идентифицирован ВГС, а спустя еще 5 лет и вирус гепатита G (ГG). Таким образом, группа ТИ, помимо ВИЧ-инфекции и ГВ, пополнилась ГС и ГG, а позднее - и сравнительно малоизученной инфекцией, вызываемой вирусом TTV (*transfusion-transmissible virus*) (8).

В то же время, касаясь значения ТИ в целом, необходимо особо подчеркнуть, что наиболее важными не только с медицинской, но и социально-экономической точки зрения сегодня, как и в недавнем прошлом, остаются инфекции, вызванные ВГВ и ВГС. Ниже мы, будучи ограничены рамками даже достаточно большого обзора, попытаемся кратко показать обоснованность этого положения.

Исключительно важное значение этих ин-

фекций прежде всего наиболее ярко демонстрируется их глобальным распространением. Не приводя здесь широко представленных во многих литературных источниках цифровых показателей, демонстрирующих широту распространения этих инфекций, лишь отметим, что число лиц, вовлеченных в эпидемический процесс, обусловленный ВГВ и ВГС, в мире исчисляется сотнями миллионов (по данным ВОЗ в обусловленный ими инфекционный процесс в мире вовлечено не менее 700 млн человек), а по некоторым оценкам - даже превышает миллиард (для сравнения отметим, что согласно официальным данным сегодня число ВИЧ-инфицированных в мире едва достигает 100 млн человек).

В силу этого и целого ряда причин трансfusionные вирусные гепатиты (ТВГ) и их осложнения признаются одной из самых серьезных проблем современной медицинской науки и общественного здравоохранения, причем наносимый ими обществу ежегодный экономический ущерб в мировом масштабе по самым скромным подсчетам исчисляется сотнями миллиардов долларов (2, 13).

Не удивительно, что подобная ситуация стимулировала интенсивно проводимые уже много десятилетий научные изыскания в области диагностики, лечения и профилактики этих инфекций, в результате которых учение о вирусных гепатитах ныне обрело статус междисциплинарной области медицинской науки, последовательное и всестороннее развитие которой осуществляется усилиями тысяч исследователей многих стран мира, работающих не только в области вирусологии, эпидемиологии, иммунологии и клиники инфекционных болезней, но и генетики, молекулярной биологии и ряда других отраслей современной медицины (15).

Именно обширность этой проблемы, вместе с исключительно важной ролью печени в жизнедеятельности организма, стала той основой, на которой за последние тридцать лет из гастроэнтерологии выделилась и сформировалась самостоятельная научно-клиническая отрасль медицины - гепатология. И надо признать, что сегодня основную ее часть составляет широкий круг вопросов, охватывающих диагностику и лечение ТВГ и их осложнений.

В настоящее время ГВ и ГС стабильно сохраняют одно из ведущих мест в инфекционной патологии человека, причем в силу высокой частоты хронизации этих инфекций наибольшее медико-социальное значение имеют их хронические формы и осложнения, представляющие собой одну из серьезных проблем современной клинической медицины и важнейший объект интереса гепатологов.

В общем балансе заболеваемости ГВ

острый гепатит составляет менее трети, а доля острого ГС - менее одной двадцатой части всех случаев заболевания. Если больные острыми ТВГ традиционно лечатся в стационарах инфекционного профиля, то обеспечение лечебно-консультативной помощью больных хроническими вирусными гепатитами (ХВГ) сопряжено с определенными трудностями для общественного здравоохранения.

Так, больные ХВГ не могут много месяцев находиться в инфекционных стационарах, изначально предназначенных для больных острыми инфекциями. Во многих странах они рассматриваются как соматические и потому лечатся и наблюдаются в гастроэнтерологических и даже терапевтических отделениях. Ныне широко распространена и практика их лечения в амбулаторных условиях, в процессе которого тем не менее требуется периодическое клинико-лабораторное обследование пациентов и регулярный контроль за их состоянием, а при необходимости - и коррекция тактики проводимой терапии.

В подобной ситуации больные ХВГ оказываются перед дилеммой - в учреждениях какого профиля они могут получить консультацию специалиста-гепатолога, и зачастую, не имея четкой информации, обращаются за помощью к инфекционистам, гастроэнтерологам и терапевтам общего профиля. Между тем, интенсивное развитие гепатологии, и в частности, учения о вирусных гепатитах, вывело их за границы инфекционной патологии и гастроэнтерологии, и сегодня не каждый инфекционист, гастроэнтеролог и, тем более, терапевт общего профиля может дать правильную интерпретацию результатов многочисленных лабораторных анализов, обеспечить точную диагностику этих заболеваний и объективную оценку формы болезни и состояния пациента, а также выбрать оптимальную тактику лечения конкретного больного. Корректное обследование и проведение терапии этого весьма непростого контингента больных требует достаточной квалификации врача в этой области и глубоких специальных знаний не только патологии, но и всестороннего представления о современных средствах этиопатогенетического лечения этих заболеваний. Изложенное позволяет понять, что значительная часть больных ХВГ оказывается лишенной возможности получить специализированную помощь в рамках существующих систем здравоохранения, поскольку профилизованные учреждения или отделения гепатологического профиля имеются далеко не везде.

Это ставит на повестку дня как минимум два не до конца решенных вопроса о том, специалисты какого профиля должны лечить пациентов с ХВГ и учреждения какого профиля должны зани-

маться этой проблемой? Нам представляется, что наилучшим вариантом решения этих вопросов является организация, по крайней мере в региональных центрах и крупных городах, самостоятельной структуры или подразделения, занятого наблюдением за больными ХВГ и обеспечением их лечебно-консультативной помощью.

Очевидно, что функцию таких структур могли бы выполнять специализированные гепатологические центры. Опыт деятельности таких центров в отдельных странах показывает их способность решать основные задачи, связанные с диагностикой и лечением ХВГ и диспансеризацией данного контингента больных, и одновременно играть роль научно-методического центра, координирующего и контролирующего организацию и проведение всего комплекса профилактических мероприятий по обеспечению максимально возможного в конкретных условиях контроля за ТВГ. Однако вопрос об организации таких или каких-либо иных структур все еще не получил однозначного решения.

Говоря о лечении этого контингента больных, надо подчеркнуть, что оно при ГВ и, особенно, ГС сегодня остается весьма непростой терапевтической задачей: даже применение современных лекарственных препаратов (интерфероны, противовирусные аналоги нуклеозидов и др.) в много-месячных программах лечения не позволяет добиться полного выздоровления у определенной части больных.

Рассчитывать же на появление в скором времени более эффективных лекарств не приходится, и потому в ближайшие годы ситуация с лечением ХВГ вряд ли кардинально улучшится.

Кроме того, возможности проведения такой терапии существенно ограничиваются не только противопоказаниями к их применению и побочными эффектами лечения, но и высокой стоимостью самих препаратов. Последнее нередко становится непреодолимым препятствием, особенно для жителей развивающихся стран с низкими доходами, не позволяющими оплачивать расходы на лечение. В то же время, отказ от противовирусной терапии у больных ХВГ и, особенно, ГС закономерно приводит к трансформации заболеваний в цирроз печени, возможности эффективной консервативной терапии которого еще более ограничены, а трансплантация печени пока не стала рутинным и общедоступным хирургическим вмешательством. Иными словами, противовирусная терапия, даже в случае расширения масштабов ее применения, вряд ли позволит в ближайшем будущем ощутимо повлиять на исход борьбы с ГВ и ГС, по крайней мере - в большинстве стран.

Не менее важное значение ГВ и ГС сегодня сохраняют в качестве весьма сложных объектов

не только медицинской, но и социальной профилактики. Как показывает опыт последних двадцати пяти лет, повсеместный переход на одноразовые шприцы и иглы, как и обеспечение строгого контроля за переливаемой кровью и ее препаратами, действительно позволили снизить заболеваемость ГВ и ГС в определенных группах, однако не оказали ощутимого влияния на выявляемую во многих регионах мира ее тенденцию к росту (12).

Во всех развитых и в целом ряде развивающихся стран принятые и финансируются Национальные программы борьбы с вирусными гепатитами, и в первую очередь - с ТВГ, обеспечивающие проведение комплекса необходимых профилактических мероприятий по предотвращению их распространения. Приняты и уже реализуются и международные программы аналогичной направленности. Однако, даже в случае успешной реализации этих программ в обозримом будущем удастся добиться лишь снижения частоты новых случаев заболеваний. Но это не решит проблему в целом, по крайней мере - на протяжении жизни одного-двух поколений жителей земного шара. Это, в первую очередь, касается вопросов, связанных с многомилионной "армией" больных хроническими формами ТВГ (включая пациентов с торpidно текущими формами ГС, плохо поддающимися противовирусной терапии) и сотнями миллионов "здоровых" носителей ВГВ.

Необходимо особо подчеркнуть, что недостаточно высокая эффективность профилактических мероприятий преопределяется целым рядом объективных обстоятельств. Прежде всего, потенциальная эффективность этих мероприятий значительно снижается из-за способности ВГС и, особенно, ВГВ распространяться несколькими путями.

Так, трансфузионный путь передачи "привязывает" эти инфекции не только к некоторым контингентам больных, подвергающимся большому числу парентеральных вмешательств, и медицинским работникам, но и к "инъекционным" наркоманам, а возможность передачи половым путем - к группам лиц, вовлеченным в промискуитет и практику гомосексуальных отношений. Очевидно, что, будучи связаны с частью населения с рискованным поведением, эти инфекции оказываются своеобразными сателлитами определенных неблагополучных социальных групп, что накладывает на них отчетливую печать серьезной социальной проблемы. И, надо отметить, что эта проблема отличается наибольшей остротой, прежде всего, в развитых странах, с либерально-лояльной в отношении проконтеизма, политикой государства.

Способность ВГВ и ВГС передаваться перинатальным путем создает немалые пробле-

мы при обеспечении профилактики врожденных форм заболеваний, поскольку до сих пор не разработаны подходы, позволяющие надежно предотвратить передачу инфекции от инфицированной матери новорожденному даже при хирургическом родоразрешении. Кроме того, остается опасность внутрибольничного распространения ТВГ в учреждениях службы родовспоможения, а практика выделения из потока рожениц инфицированных женщин не исключает такую опасность и обеспечивает решение противоэпидемических вопросов лишь частично.

Весьма важное значение ТВГ имеют в качестве инфекций, при которых дезинфекция и стерилизация все еще недостаточно эффективны, а возможности их рационального применения ограничены. В силу этого, ТВГ нередко обретают нозокомиальное распространение, и в первую очередь - в стационарах гематологического и онкологического профиля. Отметим также, что недостаточно высокая эффективность стерилизации и дезинфекции ГВ связаны и с необычайно высокой устойчивостью ВГВ к физическим и химическим факторам, которая существенно затрудняет эффективную стерилизацию медицинского оборудования, особенно - оборудования для гемодиализа, гемосорбции. Распространенная ныне практика использования для инфицированных пациентов отдельного оборудования приемлема лишь для крупных центров и отделений, оснащенных большим числом соответствующих аппаратов. Именно поэтому контингенты больных, регулярно подвергающихся таким процедурам, все еще остаются в числе групп высокого риска инфицирования возможителями ТВГ.

Не до конца решена и проблема обеспечения эпидемиологической безопасности переливаемой крови, поскольку, как выяснилось, обязательный ее скрининг на наличие маркеров инфицирования ВГВ и ВГС даже с помощью высокочувствительных (в том числе, молекулярных) методов не гарантирует необходимый уровень эффективности выбраковки контаминированной вирусами крови. Полный же отказ от использования крови случайных доноров сегодня едва ли возможен, поскольку повсеместная организация банков аутологической крови является вопросом отдаленного будущего.

И наконец, вопрос об эффективных средствах индивидуальной профилактики пока решен только для ГВ (и гепатита D), поскольку ныне существуют вакцины только против этой инфекции; аналогичные препараты для профилактики ГС пока находятся на стадии научных разработок. Опыт более, чем 20-ти летнего применения вакцин против ГВ показывает, что рационально проведенная вакцинация заметно снижает заболеваемость ГВ и позволяет с не-

большими оговорками отнести ГВ к числу контролируемых инфекций. Однако не трудно понять, что включение сегодня вакцинации против ГВ в календари плановых прививок (как это уже сделано более, чем в 100 странах) в уже в обозримом будущем позволит существенно снизить частоту новых случаев инфицирования, но вряд ли сможет полностью решить проблему ГВ в целом. Аналогичный вопрос в отношении ГС, решение которого будет во многом зависеть от свойств будущей вакцины, стоит обсуждать лишь после появления такой вакцины.

В заключение отметим, что принадлежность ГВ и ГС к антропонозам иногда берется за основу для надежды на возможность их полного искоренения на планете, как это произошло двадцать пять лет назад с натуральной оспой. Однако при детальном анализе изложенных выше фактов и реалистичной оценке эпидемиологической ситуации в мире становится совершенно очевидным, что современный уровень развития медицины пока не дает оснований расчитывать на такую возможность, по крайней мере - в XXI веке. Эти инфекции, по-видимому, сохранят место среди важнейших проблем, стоящих перед мировым здравоохранением, во всяком случае - на протяжении ближайших десятилетий.

Кратко охарактеризовав традиционные аспекты трансфузионных вирусных гепатитов как инфекционных заболеваний, во второй части данного обзора мы позволим себе указать на важные, но пока известные лишь специалистам научно-клинические аспекты этих инфекций, выводящие ТВГ за рамки классической инфекционной патологии. В этой связи отметим, что достаточно глубоко и широко изученные с позиций вирусологии, эпидемиологии и клиники инфекционных болезней ТВГ за последние годы стали объектом пристального внимания специалистов из других отраслей медицины, что, разумеется, не является случайным и имеет под собой серьезные основания (3).

В первую очередь, это касается, так называемых, "внепеченочных проявлений" (*extrahepatic manifestations*) ГВ и ГС, хорошо известных гепатологам.

С середины 70-х гг. ХХ в. после широкого внедрения в клиническую практику методов индикации бессимптомно протекающих форм ГВ стал накапливаться клинический материал, с одной стороны - позволяющий усомниться в обоснованности традиционного взгляда на паренхиматозный гепатит, как на единственный и основной патогенетический субстрат ГВ, а с другой стороны - указывающий на вероятную роль этой инфекции в развитии некоторых других заболеваний, не имеющих прямого отношения к поражению печени.

Эти заболевания уже с 1974 г. стали рас-

сматриваться под общей рубрикой "внепеченочные проявления" (ВПП) инфекции, вызванной ВГВ. В настоящее время существование связи ВПП и ВГВ-инфекции окончательно доказано, хотя их патогенетические механизмы, которых мы коснемся ниже, ясны не до конца. Более того, вскоре после идентификации ВГС выяснилось, что развитие ВПП еще в большей степени характерно для ВГС-инфекции: если у лиц, инфицированных ВГВ, они отмечаются примерно в 15% случаев, то при вызванной ВГС инфекции частота их регистрации достигает почти 40%. Иначе говоря, ВПП являются спутником не столько ГВ, сколько ГС.

Учитывая отмеченное клиническое разнообразие ВПП (сегодня среди ВПП насчитываются более 30 самостоятельных нозологических форм и синдромов), очень трудно представить себе существование единого патогенетического механизма, который был бы способен обеспечить развитие такого широкого спектра проявлений этих двух, имеющих существенные различия в патогенезе инфекций, возбудителям которых к тому же традиционно приписывался облигатный гепатотропизм. Тем не менее, в этой связи уместно вспомнить три основные концепции трактовки патогенеза ВПП.

Первая из них состоит в признании возможной связи ВПП с вирусным повреждением внепеченочных клеток. Однако, такая возможность выглядит реальной только в отношении ВГВ, поскольку уже доказана способность ВГВ инфицировать целый ряд клеток непеченочного гистогенеза. Кроме того, ВГВ, обладая способностью вызывать интегративную инфекцию, может выступать как биологический мутаген, поскольку после интеграции вирусной ДНК в клеточном геноме появляются различные по характеру изменения его структуры, некоторые из которых сопровождаются изменением функциональной активности близлежащих клеточных генов и, соответственно, изменениями фенотипа инфицированной клетки. Но поскольку указанные выше свойства ВГВ не характерны для ВГС, эти рассуждения не дают объяснения причинам ВПП при ГС. Поэтому данную концепцию нельзя принять в качестве единственной основы для трактовки причин развития столь широкого спектра ВПП при ГВ и ГС.

Вторая концепция, в основе которой лежит признание связи ВПП с развитием инициированных вирусными инфекциями иммунопатологических реакций, косвенно подтверждается тем, что поражение гепатоцитов при ГВ и, частично - при ГС является иммуноопосредованным, и в своей основе имеет аутоиммуноаггрессивную природу. Поэтому не исключено, что "мишеньями" для атаки аутоиммунных факторов могут становиться и клетки непеченочного типа. Характер и лока-

лизация развивающихся при этом ВПП, связанных с ВГВ или ВГС, будут определяться гистогенезом и органно-тканевой локализацией аутоиммунноповрежденных клеток.

Третья концепция отводит определяющую роль в патогенезе ВПП метаболическим нарушениям, ассоциированным с патологией печени, в случаях сочетания ВПП с вирусиндуктированным поражением гепатоцитов. Имея разнообразный характер, эти нарушения способны так или иначе создавать предпосылки для развития различных патологических процессов. В данном контексте упоминания заслуживают развивающиеся на фоне гепатопатии эндокринные нарушения, некоторые из которых (в том числе, дисбаланс кортикоэстериоидов), как известно, способны инициировать возникновение целого ряда системных заболеваний.

Изложенные соображения, не раскрывая точных причин развития ассоциированных с ГВ и ГС ВПП, тем не менее облегчают понимание вероятных патогенетических механизмов развития большей части ВПП. Во всяком случае, приведенные данные демонстрируют существование при этих инфекциях политропного внепеченочного субстрата патологии и ставят вопрос о целесообразности отказа от традиционного взгляда на ВГВ и ВГС как на облигатно гепатотропные и признании их способными вызывать системные заболевания. Это, в свою очередь, позволяет дополнить, расширить и даже в определенной степени изменить существующие представления о патогенезе не только ВПП, но и ВГВ- и ВГС-инфекций в целом.

В основе еще одного нетрадиционного и весьма широкого по содержанию аспекта, демонстрирующего важное значение этих инфекций для медицины в целом, лежит то, что к числу групп высокого риска инфицирования их возбудителями принадлежат больные такими широко распространенными хроническими заболеваниями, как сахарный диабет, хронические системные заболевания соединительной ткани (ревматоидный артрит и др.) и туберкулез. Не касаясь причин широкого распространения ТВГ среди указанных контингентов больных, детально обсужденных в литературе, отметим, что это обстоятельство ставит на повестку дня, по крайней мере, два вопроса.

Первый, весьма важный в научном отношении вопрос касается особенностей патогенетических взаимоотношений указанных заболеваний и хронических ВГВ- и ВГС-инфекций и их прямых последствий. Обоснованность его постановки вытекает из того, что развитие ТВГ, как правило, закономерно сопровождается формированием в организме иммунопатологического фона и, зачастую, иммунологической недостаточности, а обусловленная ими гепатоцеллю-

лярная дисфункция становится причиной разнообразных метаболических, эндокринных и иных нарушений. В силу этих обстоятельств школа академика Е.М.Тареева, поддерживаемая и рядом других авторов, многие годы развивает представление о хронических ТВГ как о системных заболеваниях, в основе которого лежит взгляд на них как на результат политропного патогенного действия этих инфекций на организм в целом (14). С другой стороны, названные выше и другие системные соматические заболевания и туберкулез также сопровождаются разнообразными иммуно-метаболическими сдвигами. Очевидно, что при сочетании этих заболеваний и хронических ТВГ логично ожидать, что отмеченные сдвиги, влияя друг на друга, могут так или иначе изменять естественную эволюцию как этих заболеваний, так и ТВГ.

Второй, тесно связанный с первым вопрос носит более утилитарный характер и рассматривает клинические последствия ассоциации названных выше заболеваний и хронических инфекций, вызванных ВГВ и ВГС. Его решение предполагает необходимость изучения как самой возможности, так и особенностей и границ клинического патоморфоза этих заболеваний и ХВГ.

Итак, тот факт, что эти вопросы уже стоят на повестке дня, демонстрирует еще один аспект медико-социальной значимости ТВГ. Успешное же решение этих вопросов вряд ли возможно силами только профильных специалистов без активного участия гепатологов. Это вновь подтверждает междисциплинарный характер проблемы ТВГ.

Необходимо упомянуть и о существовании еще одного нетрадиционного и немаловажного аспекта этих инфекций, а именно - проблемы их патогенетических и клинических взаимоотношений с онкологическими заболеваниями. Однако мы отказались от отдельного его рассмотрения в данном обзоре, поскольку важнейшие стороны этой проблемы, в том числе - изучавшиеся в наших собственных исследованиях, ранее уже неоднократно обсуждались нами в литературе (1, 5, 7).

Таким образом, все изложенное выше поз-

воляет увидеть, что ТВГ сегодня действительно представляют собой весьма серьезную и многогранную проблему не только для здравоохранения и медицинской науки, но и для современного общества в целом. Накопленный мировой опыт борьбы с этими инфекциями показывает, что реальные успехи в последовательном решении этой проблемы достижимы лишь при условии консолидации усилий медиков и только на основе постоянной и всесторонней поддержки мирового сообщества.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алиев Д.А., Мамедов М.К., Гудратов Н.О. Онкологические аспекты вирусного гепатита В. Баку: Билик, 1993; 2. Балаян М.С., Михайлов М.И. Вирусные гепатиты: энциклопедический словарь. М.: Амипресс, 1999; 3. Гиясбейли С.Р.- Vita Med.J., 2000, v.1, c.15-21; 4. Голосова Т.В., Туполева Т.А. - Новое в трансфузиологии. М., 1997, вып.20, с.41-50; 5. Дадашева А.Э. - Биомедицина, 2004, N.1, с.10-17; 6. Ковалева Е.П., Семина Н.А., Храпунова И.А. и др. - Эпидемиология и инфекционные болезни, 2000, N.2, с.40-43; 7. Мамедов М.К. - Мир вирусных гепатитов, 2000, N.5, с.3-5; 8. Мамедов М.К., Мамедова С.М. - Биомедицина, 2004, N.1, с.36-41; 9. Мамедов М.К., Гаивов Н.Т., Рустамов Р.Ш. Синдром приобретенного иммунодефицита. Баку: Ишыг, 1991; 10. Мамедов М.К., Гиясбейли С.Р., Рагимов А.А. и др. - Здоровье (Баку), 1999, N.6, с.57-59; 11. Михайлов М.И., Мамедов М.К. - Ж. микробиологии (Москва), 2004, N.5, с.125-128; 12. Михайлов М.И., Семененко Т.А. - В кн.: Гепатит В, С и D - проблемы диагностики, лечения и профилактики. Тез-сы 5-й Российск. конференц. М., 2003, с. 192-194; 13. Серов В.В., Апросина З.Г., Игнатова Т.М. - Врач, 2002, N.10, с.3-4; 14. Хронический вирусный гепатит. Под ред. В.В.Серова и З.Г.Апросиной. М.:Медицина, 2002; 15. Шляхтенко Л.И. - В кн.: Гепатит В, С и D - проблемы диагностики, лечения и профилактики. М., 2003, с.346-347.

SUMMARY

Transfusion viral hepatitis: traditional and non-traditional aspects of the medico-social significance
M.Mamedov, M.Mikhailov, A.Dadasheva

The authors reviewed main traditional aspects of transfusionally-transmitted viral hepatitis (hepatitis B, C etc.) including diagnostics, treatment and prophylactics and demonstrated that these aspects do not exhausted the problem. They indicated main non-traditional aspects mainly connected with existing different extrahepatic manifestations of these infections.

Поступила 19.06.2004

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Изменение неспецифической иммунологической резистентности при инфекционном процессе и опухолевом росте у экспериментальных животных и возможности ее лекарственной стимуляции

А. А. Кадырова

Азербайджанский медицинский университет, г. Баку

Важнейшим элементом развития патологии как при инфекционном процессе, так и при опухолевом росте является нарушение структурного гомеостаза, обусловленное при инфекциях проникновением в организм несвойственных для него микроорганизмов, а при опухолях - появлением в нем собственных клеток с изменившимися свойствами (12). Эти процессы сближают и то, что в защите организма от патогенного действия проникших в него бактерий и вирусов и возникших в нем опухолевых клеток (ОК) важнейшая роль принадлежит иммунной системе, способной распознавать и элиминировать эти потенциально болезнестворные клетки и вирусы (3). Еще одним элементом их сходства является то, что при этих патологических процессах защитная роль иммунной системы реализуется посредством 2-х связанных между собой механизмов: антиген-зависимого, именуемого "иммунитетом", и антиген-независимого, обозначаемого как "естественная резистентность". Но поскольку естественную резистентность так же обеспечивают клеточные и гуморальные факторы иммунной системы, данный механизм защиты точнее выражается категорией "неспецифической иммунологической резистентности" (НИР) (4).

В целом "суммарная" устойчивость как к инфекциям, так и к опухолям обеспечивается последовательным включением указанных выше механизмов иммунологической защиты. В зависимости от ее направленности различают противоинфекционную устойчивость и противоопухолевую устойчивость, причем каждая из них обеспечивается как антиген- зависимым, так и антиген-независимым механизмами. При этом антиген- зависимые реакции составляют основу противоинфекционного и противоопухолевого иммунитета, а антиген-независимые - противоинфекционной резистентности (ПИР) и противоопу-

холевой резистентности (ПОР), являющихся двумя компонентами единой НИР (5).

Из изложенного выше следует вывод о том, что функциональное состояние НИР является важнейшим фактором, определяющим устойчивость организма к инфекциям и к злокачественным опухолям в результате функционирования, соответственно, ПИР и ПОР. Поэтому, объективно определив состояние ПИР у данного индивидуума, можно оценить чувствительность его организма к инфекциям, а значит - прогнозировать характер течения и исход инфекционных заболеваний, а определив состояние ПОР, можно оценить его чувствительность к действию канцерогенных факторов и, соответственно, риск развития у него онкологических заболеваний (9). В связи с этим чрезвычайно важно рациональное применение методов, позволяющих объективно оценивать состояние эффекторных звеньев ПИР и ПОР.

В то же время, приняв во внимание морфогенетическое единство клеточных элементов, обеспечивающих ПИР и ПОР, и большое сходство механизмов их функционирования, можно полагать, что для оценки состояния обеих форм резистентности могут использоваться одни и те же методы (8). Однако этому препятствует отсутствие единой системы критериев оценки состояния ПИР и ПОР, обеспечивающей сопоставимость результатов, полученных с помощью этих методов.

И, наконец, отметим важное значение и перспективность стимуляции НИР. Так известно, что добиться снижения восприимчивости организма к инфекциям можно, не только направленно формируя иммунитет к определенным возбудителям путем вакцинации, но и стимулируя ПИР (6). Аналогично, стимулируя ПОР, можно добиться снижения относительного риска возникновения у индивида и опухолей (9). Между тем, воз-

можности стимуляции НИР ограничены: до сих пор не созданы лекарственные препараты, способные селективно активизировать обеспечивающие ее клеточные и гуморальные факторы. Поэтому целенаправленный поиск веществ, способных активизировать клеточные и гуморальные факторы НИР, остается весьма актуальным.

В равной степени это относится и к оптимизации методов, пригодных для скрининга такой активности среди природных и синтетических соединений.

Эти соображения побудили нас провести цикл клинико-экспериментальных исследований по оценке возможности мониторировать состояние НИР на фоне развития инфекционного процесса и опухолевого роста и ее лекарственной стимуляции. Настоящее сообщение обобщает результаты наших экспериментальных исследований, посвященных изучению возможностей выявления с помощью нескольких методов характера и выраженности изменений НИР у экспериментальных животных на фоне развития у них инфекционного процесса и опухоли, а также стимуляции НИР иммунотропными лекарственными препаратами с различным механизмом действия.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Исследования были проведены на белых мышах (порода SHK) с массой тела до 25 г, у которых воспроизводились модели инфекционного процесса и опухолевого роста.

Моделью инфекционного процесса служила инфекция, вызванная у мышей низкопатогенным штаммом *Staphylococcus aureus* путем внутрибрюшинного введения им супензий бактериальных клеток (БК) в десятикратно возрастающих количествах (от 1 тыс до 1 млн на мышь).

Модель опухолевого роста у мышей воспроизводили путем перевивки им клеток асцитного варианта карциномы Эрлиха (анеуплоидный штамм ELD) в виде суспензии, содержащей 1 млн опухолевых клеток (ОК). Перевивку проводили по известной методике (1).

Для стимуляции НИР использовали: аевит (только на модели инфекционного процесса), циклоферон (индуктор продукции эндогенных интерферонов), полиган (стимулятор лейкоцитопоэза) и задаксин (тимозин-альфа1). В качестве средства, угнетающего НИР, использовали циклофосфан, который за 4 дня до опыта (но не в день его постановки) ежедневно внутрибрюшинно вводили мышам в дозе из расчета 200 мг/кг массы (всего 3 инъекции).

Для количественной оценки исходного состояния НИР и определения характера ее изменений у животных на фоне развития инфекционного процесса и опухолевого роста, а также под действием указанных выше лекарственных препаратов использовали 2 методических подхода.

Первый из них позволял оценить *in vitro* функциональное состояние иммуноцитов, принимающих участие в обеспечении НИР: нейтрофилов, естественных киллерных клеток (ЕКК), а также цитокинов, регулирующих их активность: альфа-ин-

терферона (α -ИФН), гамма-интерферона (γ -ИФН) и фактора некроза опухоли-альфа (ФНО). Суспензию спленоцитов готовили по известной методике (11), а периферическую кровь получали при декапитации животных.

Этот подход был реализован посредством 5 методов: 1) оценка фагоцитарно-метаболической активности нейтрофилов с помощью спонтанного НСТ-теста и определение процента НСТ-позитивных нейтрофилов (НСТ+Н) (5); 2) определение индекса цитотоксической активности (ИЦА) ЕКК (в суспензии спленоцитов) по отношению к алогенным клеткам (17); 3) определение удельной активности аденоzinадезаминазы (АДА) в спленоцитах (11); 4) определение в периферической крови ЕКК, микроскопически идентифицируемых как "большие гранулосодержащие лимфоциты" (БГЛ) (15) и 5) определение в сыворотке крови концентраций α -ИФН, γ -ИФН и ФНО с помощью иммуноферментного метода (10). Для его постановки использовали коммерческие наборы реагентов фирмы Biosource Int. (США).

Второй подход, позволяющий оценить состояние НИР *in vivo*, был реализован посредством двух методов.

Один из них, позволяющий оценить состояние ПИР у животных с бактериальной инфекцией, был основан на расчете десятичного логарифма такого числа БК, введение которого обеспечивает преодоление "барьера" ПИР и развитие смертельного заболевания у половины инфицированных животных ($Ig LD_{50\%}$). Данный показатель рассматривали в качестве параметра, количественно отражающего эффективность ПИР - чем выше $LD_{50\%}$, тем эффективнее ПИР (6, 19).

Другой метод состоял в постановке транспланационного теста (ТТ), позволяющего дать интегративную оценку состояния ПОР мышей *in vitro* (14). ТТ воспроизводили по ранее описанной нами методике (1). По результатам ТТ рассчитывали показатель, количественно отражающий эффективность ПОР - десятичный логарифм такого числа ОК, введение которого обеспечивало успешную трансплантацию опухоли и, соответственно, гибель у половины инокулированных опухолью животных ($Ig TrD_{50\%}$).

О выраженности влияния инфекционного процесса и опухолевого роста, а также используемых иммунотропных препаратов на ПИР и ПОР судили путем сравнения величин $Ig LD_{50\%}$ и $Ig TrD_{50\%}$ у интактных мышей и мышей соответствующих опытных групп.

Полученные результаты обрабатывали с помощью формул вариационной статистики с использованием критерия Стьюдента. Величины $Ig LD_{50\%}$ БК и $Ig TrD_{50\%}$ ОК вычисляли, исходя из кумулятивных процентов гибели животных по методу Рига-Менча (14).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. Весь комплекс экспериментальных исследований включал четыре основных этапа.

Первоначально были определены показатели, отражающие состояние основных звеньев НИР у интактных животных. С этой целью с соблюдением условия эутаназии были забиты 8 ин-

тактных мышей. В мазках их периферической крови было определено содержание БГЛ, а в сыворотке крови были определены концентрации а-ИФН, г-ИФН и ФНО.

В полученной из их селезенок суспензии спленоцитов были определены процент НСТ+Н, ИЦА спленоцитов и удельная активность АДА в пule спленоцитов. Полученные величины этих показателей были приняты нами за исходные и характерные для здоровых животных.

Вторым этапом исследований было выяснение характера изменений этих показателей у животных с бактериальной инфекцией и у животных с растущей злокачественной опухолью.

Для определения характера изменений этих показателей на фоне инфекционного процесса 16 мышам ввели по 1 млн БК. Спустя сутки были забиты и вскрыты 8 мышей, а спустя еще 2 суток - были забиты 5 мышей (3 мыши к этому времени пали). Сыворотку их крови и суспензию спленоцитов исследовали с помощью указанных выше методов. Судя по полученным результатам, развитие инфекции сопровождалось двухфазным изменением НСТ-позитивности и ИЦА ЕКК: первоначально эти показатели несколько повысились, а спустя 3 суток они оказались заметно ниже их исходных значений. Активность АДА в спленоцитах через сутки после инфицирования не изменилась, но через 3 суток оказалась примерно на 30% ниже исходного уровня. Концентрация а-ИФН в сыворотке крови мышей через сутки повысилась на 23%, а на 3 сутки оказалась сниженной примерно на 30% ($p < 0,05$) от исходного уровня. Концентрация г-ИФН во все сроки наблюдения оставалась выше исходного уровня: на 1 сутки более, чем на 50%, а на 3 сутки - более, чем на 30%. Аналогичная динамика была отмечена и в отношении концентрации в крови ФНО.

Для определения характера изменений этих показателей на фоне развития перевитой опухоли 24 мышам внутрибрюшинно инокулировали по 1 млн ОК и спустя 2, 4 и 6 суток забивали по 8 мышей. Суспензию их спленоцитов, кровь и сыворотку крови исследовали с помощью указанных выше методов.

У мышей, забитых спустя 2 суток после инокуляции, отмечалось заметное повышение показателя НСТ-позитивности, процента БГЛ в крови, ИЦА спленоцитов и активности АДА в этих клетках, а также уровней а-ИФН, г-ИФН и ФНО.

Спустя 4 суток было отмечено снижение всех этих показателей (наиболее выраженным оказалось снижение НСТ-позитивности и ИЦА спленоцитов), кроме уровня ФНО в сыворотке крови, который продолжал увеличиваться. Спустя 6 суток после инокуляции процент НСТ+Н снизился примерно в 3 раза, ИЦА спленоцитов - более, чем в 4 раза, а активность АДА - почти в 6

раз. Уровень а-ИФН оказался почти в 2 раза ниже исходного, а уровень г-ИФН - более, чем в 3 раза. В то же время уровень ФНО оставался выше исходного более, чем в 8 раз.

Результаты, полученные в этих опытах показали, что развитие как инфекции, так и опухоли сопровождалось признаками угнетения НИР, причем в обоих случаях изменение показателей НИР носило двухфазный характер: первоначально отмечались признаки их умеренной стимуляции, быстро сменяющейся депрессией.

Третьим этапом исследования было выяснение характера и выраженности стимулирующего действия указанных выше иммунотропных препаратов на основные показатели НИР *in vitro* у животных с инфекционным процессом и у животных со злокачественной опухолью.

Для оценки особенностей изменения показателей НИР у мышей с бактериальной инфекцией был поставлен отдельный опыт на 40 мышах, из которых было сформировано 5 групп по 8 животных в каждой. Мыши 1-й группы до инфицирования оставались интактными и служили контролем. Мышам остальных групп в течение 3 дней ежедневно внутрибрюшинно однократно вводили соответствующие препараты в объеме 0,2 мл. Мышам 2-й группы вводили "аевит" в дозе 10 мг/кг, мышам 3-й группы - полидан в дозе 75 мг/кг, мышам 4-й группы - циклоферон в дозе 3,5 мг/кг и мышам 5-й группы - задаксин в дозе 30 мкг/кг. Через сутки всех мышей инфицировали, введя им по 1 млн БК. На 3 сутки развития инфекции все животные были забиты, а их сыворотка крови и суспензия спленоцитов были исследованы так же, как и в предыдущем опыте (при этом активности АДА в спленоцитах не определяли).

Сравнение результатов данного опыта с результатами исследования тех же показателей на 3 сутки инфекции в предыдущем опыте показало наличие стимулирующего эффекта во всех группах животных. Однако, выраженность этого эффекта в группах животных, получивших разные препараты, была не одинаковой. Так, наименее выраженным он был у животных, получивших аевит: у них было отмечено лишь меньшее снижение ИЦА ЕКК и уровня а-ИФН, хотя процент НСТ+Н не имел статистически устойчивого отличия от аналогичного показателя, отмеченного в тот же срок в предыдущем опыте. Премедикация циклофероном обеспечила сохранение практически на исходном уровне ИЦА ЕКК и концентрации а-ИФН. При этом также было отмечено более выраженное повышение уровня г-ИФН в крови. Введение полидана привело к меньшему, по сравнению с предыдущим опытом, снижению процента НСТ+Н ($p < 0,05$), величины ИЦА ЕКК и концентрации а-ИФН. Стимулирующий эффект оказался наиболее выраженным у мышей, которым вводили задаксин. У них значения

Таблица. Результаты определения *in vivo* показателей НИР у мышей с экспериментальным инфекционным процессом и мышей с перевитой злокачественной опухолью, подвергшихся премедикации циклофосфамидом и иммунотропными препаратами (все препараты животным вводились до их инфицирования *S.aureus* и до перевивки им карциномы Эрлиха)

Препараторы	Определенные <i>in vivo</i> показатели ИОР:			
	показатели ПИР		показатели ПОР	
	гибель мышей	Ig LD _{50%}	Ig TrD _{50%}	СПЖ животных
циклофосфан	-	-	3,63	6,4 суток
аэвит	40,0%	5,50	-	-
циклоферон	33,3%	6,00	6,07	8,4 суток
полидан	33,3%	5,85	6,60	8,7 суток
задаксин	20,0%	6,54	7,09	9,6 суток
контроль	63,3%	4,46	5,50	7,7 суток

НСТ+Н и ИЦА ЕКК не имели статистически значимого отличия от таковых у интактных животных, а уровни а-ИФН и г-ИФН, соответственно, были примерно на 20% и более, чем в 2 раза, выше их исходного значения ($p < 0,05$).

Иначе говоря, введение указанных препаратов обеспечило в разной степени выраженную стимуляцию как клеточных, так и гуморальных факторов НИР и, соответственно, повышение ПИР у мышей.

Учитывая, что способность полидана и аевита стимулировать НИР, и в частности - ПОР, ранее уже была показана другими исследователями (11, 16), в аналогичном опыте мы ограничились исследованием характера влияния на ПОР премедикации животных лишь задаксином. Полученные при этом результаты показали, что его предварительное введение действительно заметно ослабляло угнетающее действие опухолевого роста на клеточные и гуморальные факторы ПОР.

Исходя из того, что функциональное состояние НИР наиболее объективно оценивается лишь *in vivo*, факт депрессии НИР на фоне инфекционного процесса и опухолевого роста, как и возможность ее стимуляции путем премедикации мышей (до их инфицирования и перевивки опухоли) различными иммунотропными препаратами необходимо было подтвердить именно *in vivo*. Поэтому заключительным этапом наших экспериментальных исследований стала постановка двух отдельных опытов.

Первый опыт был поставлен для подтверждения этих положений на модели экспериментального инфекционного процесса. Данный опыт был проведен на 150 мышах, разделенных на 5 групп по 30 мышей в каждой. Мыши 1-й группы до инфицирования оставались интактными (контроль). Мышам остальных 4 групп, как и в предыдущем опыте, в течение 3 дней вводили соответствующие иммунотропные препараты. После премедикации в каждую группу мышей делили по 5 подгрупп, в каждой из которых было по 6 животных. Животным подгрупп I, II, III, IV и V всех групп

вводили по 10 млн, 1 млн, 100 тыс, 10 тыс и 1 тыс БК, соответственно, и наблюдали их в течение 10 дней. Подсчитав кумулятивные проценты гибели мышей в каждой из подгрупп, мы высчитывали величины Ig LD_{50%} для всех 5 групп животных. Эти данные представлены в таблице.

Как видно из таблицы, развитие инфекционного процесса у животных, которым до инфицирования были введены указанные препараты, отличалось меньшей агрессивностью: процент гибели животных был ниже, чем в контроле, а для развития смертельного заболевания требовалось введение больших количеств возбудителя. Это косвенно указывало на способность этих препаратов стимулировать НИР (в частности - ПИР) и тем самым снижать чувствительность животных к инфекции, вызываемой данным возбудителем.

Сравнивая способность к стимуляции ПИР у различных препаратов, необходимо отметить, что наименее выраженной она была у аевита, а наиболее выраженной - у задаксина (под его воздействием величина LD_{50%} повысилась почти в 100 раз). По выраженности стимулирующего действия на ПИР циклоферон и полидан мало отличались друг от друга. Здесь же уместно отметить, что стимулирующее действие испытанных четырех препаратов оказалось сходным при оценке как *in vitro*, так и *in vivo*.

В основе второго эксперимента лежало воспроизведение ТТ. По его результатам рассчитывали величину Ig TrD_{50%}, а также среднюю продолжительность жизни (СПЖ) мышей в каждой из групп, которая косвенно отражала быстроту опухолевого роста, а значит - и эффективность ПОР у животных.

Было воспроизведено 5 серий ТТ: в 1-й серии (на 60 мышах) было оценено функциональное состояние ПОР у интактных мышей, во 2-й серии (на 60 мышах) - ее изменение у животных, которым до инокуляции опухоли вводили циклофосфан, а в остальных сериях была количественно оценена способность циклоферона (на 60 мышах), полидана (на 60 мышах) и задаксина

(на 72 мышах) стимулировать факторы ПОР. Все препараты вводили в тех же дозах и режимах, как отмечалось выше. Наблюдение за инокулированными мышами продолжали в течение 15 дней, ежедневно в каждой группе регистрируя число погибших от опухолевого процесса мышей.

Полученные результаты также представлены в таблице, из которой видно, что введение циклофосфана привело к снижению величины IgTrD_{50%} почти в 100 раз и сокращение СПЖ по сравнению с контролем более, чем на 16%. Подобное влияние циклофосфана на ПОР, ранее отмечавшееся и другими исследователями, указывало на его способность угнетать НИР. Премедикация мышей циклофероном и полиданом обеспечила умеренную и сходную по выраженности стимуляцию ПОР, проявившуюся в некотором повышении величины IgTrD_{50%} и увеличении СПЖ примерно на 10%. И лишь только введение животным задаксина обеспечило выраженную стимуляцию ПОР в виде повышения величины TrD_{50%} более, чем в 100 раз, и увеличение СПЖ почти на 25%, что в экспериментальной онкологии считается достаточным для признания наличия у вещества антраканцерогенной активности (11).

Таким образом, оценивая в целом результаты, полученные в ходе выполнения наших экспериментальных исследований, можно сделать несколько основных выводов.

Прежде всего, использованные в нем методы оценки состояния НИР как *in vitro*, так и *in vivo* оказались способными выявлять и количественно характеризовать степень угнетения (вызванного не только развитием инфекционного процесса и ростом опухоли, но и действием циклофосфамида) и стимуляции (обусловленной действием иммунотропных препаратов) показателей, объективно отражающих состояние НИР. Эти означает, что оба использованных нами методических подхода могут использоваться при скрининге лекарственных препаратов и веществ, потенциально способных стимулировать и угнетать НИР.

Весьма существенным, на наш взгляд, оказалось и то, что угнетение НИР, отмеченное на фоне как инфекционного процесса, так и роста перевивной злокачественной опухоли, проявлялось в виде сходных признаков, несколько отличающихся по выраженности и соотношению между собой. В частности, в обоих случаях было отмечено более или менее выраженное снижение в суспензии спленоцитов и периферической крови процента НСТ+Н и БГЛ, снижение ИЦА спленоцитов и удельной активности в них АДА, а также изменение в крови уровней а-ИФН, г-ИФН и ФНО. Это, по-видимому, было одним из проявлений того, что в основе обеспечения как ПИР, так и ПОР лежит функционирование практически

одних и тех же иммунологических факторов. Это обстоятельство указывает на возможность оценки состояния ПИР и ПОР с помощью единого комплекса иммунологических методов (8).

И наконец, было установлено, что эффективность НИР мышей поддавалась профилактической лекарственной коррекции: ее можно было реально повысить путем премедикации их различными иммунотропными лекарственными препаратами, под действием которых происходило повышение не только показателей, отражающих "работу" отдельных звеньев НИР, но и таких интегративных показателей НИР, как LD_{50%} БК и TrD_{50%} ОК.

В ходе оценки способности стимулировать НИР у четырех испытанных нами препаратов выяснилось, что это способность возрастила в ряду "аевит-циклоферон и полидан-задаксин" на модели инфекционного процесса и "полидан-циклоферон-задаксин" на модели опухолевого роста. Мы полагаем, что сохранение в обоих случаях сходного соотношения способности этих препаратов стимулировать НИР также было результатом того, что в основе обоих звеньев НИР лежит функционирование практически одних и тех же иммунологических факторов. Это же косвенно подтверждало обоснованность ранее высказанного мнения о морффункциональном единстве клеточных и гуморальных факторов, принимающих участие в обеспечении как ПИР, так и ПОР.

Что касается различно выраженной способности испытанных препаратов стимулировать НИР, мы связываем ее с различным механизмом реализации их иммунотропного действия. Так, витаминный препарат аевит, как известно, обладает в основном адаптогенной и лишь умеренно выраженной иммуномодулирующей активностью (11). Эффект циклоферона был, по-видимому, связан с его интерфероногенной активностью (7), за счет которой происходила стимуляция функции ЕКК (2). В основе же аналогично-го действия полидана, скорее всего, лежала его способность стимулировать лейкоцитопоэз (ускорять созревание нейтрофилов) и продукцию эндогенных интерферонов (16, 18). Наиболее выраженный стимулирующий эффект, отмеченный у задаксина, несомненно был связан с наличием у него очень высокой иммуномодулирующей активности, в основе которой лежало его плейотропное влияние на функционирование различных звеньев иммунной системы (13). Именно это и предопределило возможность эффективного применения задаксина для лечения как вирусных, так и некоторых онкологических заболеваний (20).

В заключение отметим, что использованные нами методические подходы могут оказаться приемлемыми для проведения скринингового по-

иска веществ с такой же активностью среди других классов лекарственных препаратов. Целесообразность же такого скрининга состоит в том, что с его помощью можно будет выявить средства, которые окажутся пригодными для использования с целью первичной профилактики некоторых инфекционных и онкологических заболеваний, по крайней мере, среди контингента с высоким риском их возникновения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гудратов Н.О., Ахмедова И.Н., Кадырова А.А., Гамидова Н.А. Возможность использования несингенной системы для определения естественной противоопухолевой резистентности *in vivo*. - Азерб. Ж. онкологии, 2004, N.1, с.73-76; 2. Ершов Ф.И., Кадырова А.А. Интерфероны как стимуляторы иммунологически обусловленной резистентности. - Биомедицина, 2004, N.1, с.17-22; 3. Кадырова А.А. Иммунная система: два механизма и одна цель. - Биомедицина, 2003, N.3, с.12-16; 4. Кадырова А.А. Иммунологически обусловленная естественная резистентность и подходы к ее оценке. - Биомедицина, 2003, N.4, с.3-10; 5. Кадырова А.А. Современные методы оценки состояния естественной резистентности в медицинских наблюдениях. - Здоровье, 2003, N.10, с.46-49; 6. Кадырова А.А. Подходы к оценке противоинфекционной резистентности мышей на фоне бактериальной инфекции и ее стимуляция. - Здоровье, 2004, N.7, с.53-56; 7. Кадырова А.А. Интерфероногены и их использование для стимуляции иммунологически обусловленной резистентности. - Здоровье, 2004, N.6, с.49-51; 8. Кадырова А.А. Оптимальный комплекс лабораторных тестов для оценки состояния иммунологически обусловленной резистентности для клинических исследований. - В кн.: Мат-лы 2-го Национал. конгресса по аллергологии, иммунологии и иммунореабилитации. Баку, 2004, с.127-131; 9. Кадырова А.А., Гудратов Н.О. Подходы к оценке противоопухолевой резистентности на фоне развития злокачественной опухоли у мышей и к ее стимуляции. - Биомедицина, 2004, N.2, с.35-38; 10. Кадырова А.А., Ершов Ф.И., Мамедов М.К. Методы количественного определения интерферонов и их значение в современной медицине. - В кн.: Актуальные проблемы гематологии и трансфузиологии. Баку, 2002, с.179-181; 11. Мамедов М.К., Гудратов Н.О. Экспериментальная патология печени и противоопухолевая резистентность. М.: Кристалл, 2003; 12. Мамедов М.К., Кадырова А.А. Современные представления о гомеостазе. - Азерб. Ж. онкологии, 2003, N.2, с.129-138; 13. Мамедов М.К., Кадырова А.А. Задакин - новые перспективы применения в лечении инфекционных и онкологических заболеваний. - Биомедицина, 2004, N.2, с.3-10; 14. Мамедов М.К., Гудратов Н.О., Кадырова А.А. Трансплантационный тест как метод количественной оценки естественной противоопухолевой

резистентности. - Азерб.Ж.онкологии, 2004, N.1, с.68-73; 15. Мамедов М.К., Кадырова А.А., Ахундова Д.М. Модификация метода подсчета естественных киллерных клеток в периферической крови. - Здоровье, 2004, N.5, с.59-61; 16. Мамедов М.К., Алиев А.Ю., Кадырова А.А. и др. Изменение уровней интерферонов в крови здоровых лиц и больных лимфомами под воздействием стимуляторов кроветворения. - Здоровье, 2004, N.3, с.37-38; 17. Мамедов М.К., Гудратов Н.О., Кадырова А.А. и др. Биохимический метод количественной оценки цитотоксической активности эфекторных иммunoцитов естественной резистентности в клинических и экспериментальных исследованиях. - Азерб. Ж. метаболизма, 2004, N.1, с.51-54; 18. Оруджли Р.Н., Мамедов М.К., Кадырова А.А. и др. Изменение уровней а- и г-интерферонов под действием стимуляторов лейкопоэза у здоровых лиц и больных лимфомами. - В кн.: Мат-лы 3-го съезда онкологов и радиологов СНГ. Минск, 2004, ч.2, с.296-297; 19. Kadyrova A., Gamidova N. Immunotropic drugs as a stimulators of the antiinfectious resistance at mice. - Azerb. J. oncology, 2004, N.1, p.161; 20. Farajev O., Mamedov M., Aliyev A., Kadyrova A. Application of tymosin-alpha1 in the treatment of patients with Hodgkin's lymphoma: clinical and immunological observations. - Azerb. J. oncology, 2004, N.1, p.138-139.

SUMMARY

Changing of non-specific immunological resistance at experimental animals with infectious process and tumor growth and possibility of its drug stimulation
A.Kadyrova

The paper summarized experimental data demonstrated the possibility to determination of the non-specific immunological resistance condition (including quantitation of antiinfectious and antitumor resistance) with the help of methods based 2 approaches: *in vitro* and *in vivo*.

The author presented results confirmed those methods (*in vitro* as well as *in vivo*) were able to identified the depression of the immunologically-mediated resistance in mice infected with *St.aureus* and inoculated with *Erlich's carcinoma* cells.

Besides the author demonstrated that premedication of mice with different immunotropic drugs was allowed to weaken depressed influence of infection and tumor growth to the immunologically-mediated resistance.

Поступила 02.09.2004

Особенности прогноза при различных гистогенетических вариантах рака пищевода у больных после хирургического лечения

М. М. Керимов

Азербайджанский медицинский университет, г. Баку

Несмотря на радикальное улучшение методов комплексного лечения, особенно - оперативной тактики, прогноз рака пищевода (РП) у части пациентов остается неудовлетворительным (3, 4, 5, 7). Среди факторов, могущих оказывать ключевое влияние на клинико-биологические свойства опухоли, важное место отводится ее гистогенезу (2). Гистогенез РП, в целом, исследован недостаточно, а его возможное прогностическое значение у больных, перенесших хирургическое лечение, остается почти не изученным (4, 6, 7).

С учетом сказанного, целью настоящего исследования явились систематизация возможных источников развития РП и анализ их связей с частотой метастазирования и рецидивирования у больных после хирургического лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Контингент исследования составлен 132 больными РП, оперированными и находившимися под наблюдением в хирургических клиниках г. Баку в 1991-2003 гг. В 83-х случаях произведены операции типы Льюиса, в 31-м - типа Гарлока, в 13 - экстирпация пищевода с колоэзофагопластикой и в 5 - экстирпация пищевода с формированием глоточно-желудочного анастомоза. Продолжительность болезни до хирургического лечения - 2,0 мес. - 1,5 г., сроки послеоперационного наблюдения, как минимум, - до 5 лет. Во всех наблюдениях выполнен комплексный макро-микроскопический послеоперационный анализ удаленного материала. Применены общегистологические (гематоксилин-эозин, пикрофуксин по Ван-Гизону), селективные гистохимические (альциановый синий, тионин, реакции серебрения по Гримелиусу и Массону - Фонтана), а также частично - иммуноhistохимические (моноклональные антитела к "фактору некроза опухоли-а", интэрлейкину-2, его тканевому рецептору, интэрлейкину-б) и электронно-микроскопический методы анализа. При определении гистогенетического источника РП руководствовались такими показателями, как локализация первичной опухоли, микроскопическое наличие или отсутствие связей опухолевой паренхимы с выстилкой слизистой оболочки, протоками и секреторными отделами "кардиальной" или "эзофагальной" групп желез в стенке органа; гистологический тип и гистологический вариант опухоли; гистохимические и ультраструктурные особенности кератинизации, выработки слизи и цитоплазматических гранул нейроэндокринного типа; гастральная

или дуоденальная метаплазия слизистой оболочки органа, иммуноhistохимические параметры атипичного эпителия.

Цифровые данные обработаны по Пирсону - Нейману с вычислением критерия Пирсона (χ^2), коэффициента корреляции (r) и показателя точности разницы (p) при уровне доверительной вероятности $P=0,95$ (1).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. Исходя из совокупности вышеперечисленных параметров, в 128 наблюдениях (97,0%) РП отнесен в ту или иную гистогенетическую группу. Лишь в 4-х случаях (3,0%) "недифференцированной карциномы" (GX) не удалось получить результаты, могущие указать на возможный источник происхождения опухолевой паренхимы. По возможному гистогенетическому источнику РП больные распределены следующим образом:

- опухоли, развившиеся из камбимального пласта многослойной плоской эпителиальной выстилки пищевода - 102 (77,3%);
- опухоли, связанные с камбимальными клетками протоков собственных "эзофагальных" желёз - 13 (9,8%);
- опухоли, развившиеся из камбимальных клеток "кардиальной" группы желёз, локализованных в абдоминальном отделе и эзофаго-кардиальном переходе - 6 (4,5%);
- опухоли, связанные гастральной метаплазией слизистой оболочки органа - 2 (1,6%);
- опухоли, связанные с дуоденальной метаплазией слизистой оболочки органа - 1 (0,8%);
- опухоли с синхронным мультифокальным характером гистогенеза - 4 (3,0%);
- опухоли с неустановленным гистогенетическим источником - 4 (3,0%).

Как видно, в исследованном контингенте заметно преобладают опухоли, развившиеся из камбимального пласта, а точнее - из базального и, частично, шиповидного слоев многослойной эпителиальной выстилки различных отделов органа (77,3%). Гораздо реже выявляется РП, связанный с эзофагальной и кардиальной группами желёз пищевода (14,3%). Опухоли с прочими гистогенетическими характеристиками же, в целом, эпизодичны и составляют не более 8,4% от общего контингента.

Таблица 1. Метастатический рост различных гистогенетических вариантов РП у больных после хирургического лечения

Гистогенетический источник РП	Общее число больных	Больные без метастазов	Больные с метастазами
Эпителиальная выстилка	102 (100,0%)	41 (40,2%)	61 (59,8%)
Собственные эзофагальные железы	13 (100,0%)	1 (7,7%)	12 (92,3%)
Кардиальные железы	6 (100,0%)	3 (50,0%)	3 (50,0%)
Гастральная метаплазия	2 (100,0%)	1 (50,0%)	1 (50,0%)
Дуоденальная метаплазия	1 (100,0%)	1 (100,0%)	0 (0,0%)
Множественные очаги	4 (100,0%)	1 (25,0%)	3 (75,0%)
Неустановленный («канапластический» РП)	4 (100,0%)	1 (25,0%)	3 (75,0%)
ВСЕГО	132 (100,0%)	49 (37,1%)	83 (62,9%)

Регионарные и отдаленные метастазы РП в течение 5 лет после радикального хирургического лечения зарегистрированы у 83-х пациентов (62,9% от общего контингента). При этом раннее и бурное метастазирование характерно для adenокарциномы и метатипического неороговевающего плоскоклеточного рака, развившихся из камбимальных элементов собственных эзофагальных желёз органа (табл. 1).

Рецидивы РП в течении 5 лет после операции отмечены у 67 пациентов (50,7% от общего контингента). Наибольшими показателями рецидивирования РП характеризуется гистогенетическая группа, связанная с камбимальными элементами собственных эзофагальных желёз. Так, среди соответствующих 13 больных рецидивы рака зарегистрированы у 10 пациентов (табл. 2).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Таким образом, согласно полученным нами результатам, РП представляет собой гетерогенную опухолевую группу связанную с полипотентными камбимальными элементами как многослойной эпителиальной выстилки, так и - собственных эзофагальных и кардиальных

желёз органа. Данное заключение фактически вносит ясность в вопрос о гетерогенности или моногенности РП. Очевидно, что отдельные предположения о развитии различных гистотипов и гистовариантов анализируемого рака из единого полипотентного стволового клеточного источника не соответствуют действительности, поскольку элементы эпителиальной выстилки и различных групп пищеводных желёз, являющихся гистогенетическими источниками конкретного клинико-морфологического варианта РП, представлены, хотя и камбимальными, но уже четко-детерминированными клетками. Вместе с тем, возможные метапlastические превращения в ходе последующего развития в могут привести к появлению в паренхиме опухоли участков как железистого, так и покровного характера, что должно учитываться при верификации гистотипа и гистоварианта, не гистогенеза данного рака. Не исключение и соответствующая резервно-клеточная популяция зон гастральной и дуоденальной метаплазии, злокачественная опухолевая трансформация которых приводит к "метатипическим

Таблица 2. Особенности рецидивирования различных гистогенетических вариантов РП после хирургического лечения больных

Гистогенетический источник РП	Общее число больных	Больные без рецидивов	Больные с рецидивами
Эпителиальная выстилка	102 (100,0%)	51 (50,0%)	51 (50,0%)
Собственные эзофагальные железы	13 (100,0%)	3 (23,1%)	10 (76,9%)
Кардиальные железы	6 (100,0%)	5 (83,3%)	1 (16,7%)
Гастральная метаплазия	2 (100,0%)	2 (100,0%)	0 (0,0%)
Дуоденальная метаплазия	1 (100,0%)	1 (100,0%)	0 (0,0%)
Множественные очаги	4 (100,0%)	1 (25,0%)	3 (75,0%)
Неустановленный («канапластический» РП)	4 (100,0%)	2 (50,0%)	2 (50,0%)
ВСЕГО	132 (100,0%)	65 (49,3%)	67 (50,7%)

аденокарциномам" (Баррета) пищевода, особенно - в абдоминальном отделе органа. При анализе данной гистогенетической группы РП оказалось, что, во-первых, согласно полученным нами результатам, в Азербайджанской популяции соответствующий клинико-морфологический вариант РП, а именно - "аденокарцинома Баррета" составляет лишь незначительную часть общего контингента (2,3%) и не идет ни в какое сравнение с аналогичным показателем европейской и японской популяций (4, 6, 7). Во-вторых, эктопическое появление желудочной или дуоденальной выстилки в нижней трети пищевода в дальнейшем приводит к формированию лишь тех гистологических типов и вариантов адено-карциномы, которые свойственны либо кардиальной, антро-пиорической частям желудка, либо же - 12-перстной кишке. Иными словами, цито-и тканеспецифические особенности возможных путей последующей, пусть и атипичной, дифференцировки гистогенетического источника в той или иной степени проявляются в сформировавшихся клинико-морфологических вариантах РП и, тем самым, ещё раз подтверждают гетерогенность анализируемого рака.

Прогностически худшим гистогенетическим вариантом является РП, развившийся из собственных эзофагальных желез и характеризующийся ранними метастазами и рецидивами процесса. По-видимому, подобное достаточно агрессивное клиническое поведение указанной гистогенетической группы РП обусловлено, как весьма низким уровнем детерминированности источника опухоли, так и особыми паракринными эффектами и мембранными свойствами атипичной массы (2). Отмеченное обстоятельство должно учитываться при послеоперационном периоде, а также при разработке методов комплексного и комбинированного лечения больных раком пищевода.

ВЫВОДЫ: 1. Рак пищевода представляет собой гетерогенную опухолевую группу, гистогенетически связанную с малодифференцированными камбиальными клетками эпителиальной выстилки, собственных (эзофагальных) и "кардиальных" желёз органа. 2. Прогностически худшим гистогенетическим вариантом рака пищевода

является клинико-морфологическая группа, развивающаяся из собственных эзофагальных желёз органа и характеризующаяся ранними метастазами и рецидивами процесса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кактурский Л.В. Корреляционный анализ таблиц сопряженности. - Арх. патологии, 1980, N.3, с.78-80; 2. Лобанов С.А. Значение опухолевой гетерогенности в метастазировании. - Вопр. онкологии, 1992, N.4, с.396-405; 3. Миронников Б.И., Павелец К.В., Марочкин Н.Е. Отдаленные результаты хирургического лечения больных раком пищевода. - Вестник хирургии, 2000, N.4, с.33-36; 4. Янкин А.В Рак пищевода: от статистики к диагностике. Практическая онкология, 2003, N.2, с.5-14; 5. Altorki N, Skinner D. Should en bloc esophagectomy be the standard of care for esophageal carcinoma? - Ann. Surg., 2001, v.234, N.5, p.588-589; 6. De Vault K.R. Epidemiology and significance of Barrett's esophagus. - Dig. Dis., 2001, v.18, N.4, p.195-202; 7. Fujita H., Kakegawa T., Yamana H., Shima I., Toh Y., Tomita Y., Yamasaki K., Higaki K., Naoue T. Mortality and Morbidity rates, postoperative course, Quality of Life and Prognosis after extended radical lymphadenectomy for esophageal cancer. Comparison of three-field lymphadenectomy and two-field lymphadenectomy. - Annals of Surgery, 1995, v.222, N.5, p.654-662.

SUMMARY

The peculiarities of the prognosis in several histogenetic types of esophageal cancer after surgical treatment

M.Kerimov

The histogenetic origins, metastasis and recurrence of esophageal cancer were studied in 132 cases after surgical treatment. It was revealed that esophageal cancer is the heterogenic tumor connected with the polypotent cambial elements of multipayer epithelium, own esophageal and cardial glands and zones of gastric and duodenal metaplasia as well.

The absolute majority of the esophageal cancer (77,3%) originates from the cambial layer of the different segments of esophageal epithelium. More rarely (14,3%) the tumor develops from the esophageal glands.

The worse prognostic variant is considered the esophageal cancer, which develops from own esophageal glands and characterized with early metastasis and recurrence. The above-mentioned circumstance must be taken into account in the postoperative period and in carrying out the methods of complex and combined treatment of patients with esophageal cancer.

Поступила 23.07.2004

Современный подход к выбору дезинфицирующих средств в лечебно-профилактическом учреждении

Л. С. Манькович, А. В. Железный, Е. Е. Кудрявцева

ОАО "Дезконтроль", г. Москва

В последнее время резко возросло значение проблемы внутрибольничных инфекций для здравоохранения всех стран, вне зависимости от уровня экономического развития.

По данным официальной статистики в России ежегодно регистрируется до 60 тысяч случаев внутрибольничного инфицирования. Реальные цифры в 40-50 раз превышают эти данные. Минимальный экономический ущерб, наносимый ВБИ ежегодно, по мнению экспертов, составляет 5 млрд. рублей (1).

В 1999 году проблема внутрибольничных инфекций была признана общегосударственной проблемой. Результатом этого явилась разработка коллективом Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии Минздрава России концепции профилактики внутрибольничных инфекций, которая в дальнейшем была утверждена первым заместителем Министра здравоохранения России, главным государственным санитарным врачом Российской Федерации Г.Г.Онищенко.

Среди факторов, способствующих росту заболеваемости внутрибольничными инфекциями, согласно настоящей концепции, выделяется сложность проведения дезинфекции и стерилизации дорогостоящей медицинской аппаратуры. Из основных направлений профилактики ВБИ особое внимание уделяется проблеме повышения эффективности дезинфекционных мероприятий.

Профилактика внутрибольничных инфекций в ЛПУ - указывается в концепции, включает комплекс дезинфекционных мероприятий, направленных на уничтожение патогенных и условно-патогенных микроорганизмов на объектах в окружении больного, изделиях медицинского назначения.

В настоящее время, отмечается в концепции, наиболее перспективная группа соединений для обеззараживания различного вида поверхностей в помещениях и др. объектов ЛПУ - четырехвертикальные аммониевые соединения (ЧАС), катионные поверхностью-активные вещества (КПАВ), соли аминов, производные гуанидинов. Эти средства обладают высокой бактерицидной активностью и, наряду с антимикробным, обладают также моющим действием, что дает возможность сочетать дезинфекцию с уборкой помеще-

ния и применять их для предстерилизационной очистки изделий медицинского назначения. Эти соединения не обладают летучестью, они не опасны при ингаляционном воздействии и могут применяться у постели больного.

Лучшими средствами для дезинфекции изделий медицинского назначения, согласно концепции профилактики ВБИ, можно считать композиции на основе ЧАС, альдегидов, катионных ПАВ и спиртов, так как, имея широкий спектр действия, они обладают наиболее щадящим действием на материал изделий, не нарушают их функциональных свойств, обладают моющим действием, что зачастую позволяет использовать их для совмещенной дезинфекции и предстерилизационной очистки изделий.

Для пояснения этих положений концепции рассмотрим следующие таблицы. В настоящее время к дезинфицирующим средствам относятся следующие микробиологически активные вещества и классы химических соединений (2):

- Спирты
- Фенолы
- Альдегиды
- ПАВы (в том числе ЧАСы)
- Гуанидины
- Пероксидные соединения (перекись водорода, надкислоты)
- Галогены и их производные (йод и препараты на основе активного хлора)

Спектр эффективности различных групп микробиологически активных веществ представлен в таблице 1.

Как видно из таблицы 1 наиболее активными в отношении всех объектов являются альдегиды и галогены - оба столба зеленого цвета (здесь мы использовали принцип "светофора": зеленый цвет означает эффективно, можно смело использовать; желтый - эффективно в отдельных случаях, отнеситесь внимательно перед применением; красный - не эффективно, - лучше не применять). Следующими по эффективности стоят фенолы и ЧАСы - эти группы микробиологически активных веществ не всегда эффективны в отношении вирусов. Точнее будет отметить, что эти группы веществ эффективны только в отношении отдельных вирусов, например, вирусов гриппа и парагриппа.

В настоящее время в России из числа антимикробных средств разрешено применение около 450 химических препаратов для целей дезинфекции, стерилизации и предстерилизационной очистки. Из них 425 препаратов были зарегистрированы с 1995 по 2002 годы (3). Очень сложно на местах разобраться в таком количестве информации, которая, к сожалению, иногда доходит в искаженном виде от некомпетентных торгующих организаций или в виде некорректной рекламы некоторых производителей.

Необходим правильный, обдуманный подбор дезинфектантов. Их разумное применение во многом определяет успех всех мероприятий по профилактике инфекций и по борьбе с ними, и с другой стороны - позволяет обезопасить персонал и пациентов от токсического воздействия дезинфицирующих средств, и что сегодня так же очень важно - позволит сэкономить денежные средства. Причем экономия может быть как прямой (учет, например, стоимости единицы рабочего раствора препарата), так и косвенной, связанной с долговечностью аппаратуры и инструментария, экономией средств на транспорт, складские расходы и т. д.

Комплексный подход к выбору дезинфектантов можно свести к анализу 3 составляющих (4):

1. Спектр антимикробной активности (и, соответственно, состав препарата);
2. Экологический фактор (какой вред персоналу, пациентам, окружающей среде может нанести применение препарата);
3. Экономический фактор (какой экономический эффект дает применение препарата).

При выборе дезинфицирующих средств необходимо стремиться к тому, чтобы все три фактора имели наилучшие показатели, а не ограничиваться одним или двумя.

Спектр антимикробной активности препаратов был рассмотрен при анализе таблицы 1. Но при этом необходимо учитывать также основные свойства различных групп микробиологически активных веществ, такие как запах, токсичность, их действие на различные материалы, стабильность, наличие моющего эффекта, и экологическую опасность от применения препаратов (таблица 2). Как видно из данных таблицы 2, созданной по тому же принципу, что и табл. 1 - столбец галогеносодержащих весь красного цвета. Это означает, что хлорсодержащие препараты обладают резким запахом, высоко токсичны, взаимодействуют с обрабатываемыми материалами, вызывают коррозию металлических изделий, нестабильны, у них отсутствует моющий эффект (что вынуждает дополнительно использовать моющие средства) и представляют реальную угрозу здоровью медицинского персонала и пациентов, достаточно сказать, что при соединении хлора с органическими вещества-

ми образуются. Следующей группой по эффективности была группа препаратов на основе альдегидов. Как видно из таблицы 2, альдегиды обладают резким запахом, токсичны, в некоторых случаях могут взаимодействовать с различными материалами, не обладают моющим эффектом. Если по аналогии рассмотреть все группы микробиологически активных веществ, то становится ясно, что лучшими свойствами обладают ПАВы, в том числе ЧАСы (столбец зеленого цвета).

Сопоставляя данные таблиц 1 и 2, можно сделать вывод, что наиболее перспективной в плане создания и применения современных дезинфицирующих средств являются композиции на основе ЧАС и альдегидов.

Интересно оглянуться на 10 лет назад и провести сравнение используемых для дезинфекции веществ в то время в России и странах Западной Европы.

Так, в 1992 г в Германии для дезинфекции поверхностей и ИМН было допущено около 350 препаратов (в основном комплексных), из них:

- 310 содержат ЧАС (90%);
 - 210 содержат альдегиды (60%);
 - 76 содержат спирты (20%),
- для дезинфекции только ИМН разрешено около 70 препаратов, из них:
- 60 содержат альдегиды (90%);
 - 44 содержат ЧАС (65%).

В тот же период в России для целей дезинфекции в основном использовались:

- хлорная известь;
- хлорамины;
- перекись водорода;
- фенол (пресловутая карболка).

Действительно, спектр антимикробной активности хлорсодержащих препаратов широк, но применение такого токсичного агента, как хлор, (не говоря уже о феноле) тяжело оправдать универсальность его действия, тем более, что многие госпитальные штаммы патогенных микроорганизмов давно выработали резистентность к хлорсодержащим препаратам.

Нельзя думать о здоровье общества в целом, и не задумываться о группе его представителей - медицинских работниках - которые на протяжении всей своей непростой трудовой биографии изо дня в день подвергаются токсическому и аллергическому воздействию хлора.

Теперь коснемся экономической стороны вопроса. Цена концентрата не говорит о реальной стоимости препарата. Для ее определения следует учитывать:

- цену рабочего раствора;
- количество раствора, необходимое для обработки 1 кв. м при дезинфекции поверхностей;
- возможность многократного использования рабочего раствора при дезинфекции изделий

Таблица 1. Спектр эффективности различных групп микробиологически активных веществ

Активные вещества / Объекты	Спирты	Альдегиды	Фенолы	Кислород-содержащие соединения	ЧАС	Амфотензиды (ПАВ)	Бигуанидины	Галогены
Бакт. грам +	+	+	+	+	+	+	+	+
Бакт. грам -	+	+	+	+	+	+-	+-	+
Микобактерии	+	+	+	+-	+	+-	+-	+
Плесн. Грибы	+-	+	+	+-	++	+	+	+
Дрожжи	-	+	+	+	++	+	+	+
Вирусы	+-	+	+-	+	+-	+-	+-	+

-

Неэффективно

+-

Эффективно в отдельных случаях

++

Очень эффективно

+

Эффективно

медицинского назначения;

- возможность совмещения дезинфекции и предстерилизационной очистки в одном этапе.

В 1996 году были зарегистрированы первые препараты на основе ЧАС. Это были препараты группы "Септодор" (Септодор-Форте, Септодор, Септодор-Арома). Эти препараты в качестве АДВ содержат комплекс четырех ЧАС (что снижает вероятность развития резистентности у микроорганизмов), а в препарате "Септодор-Форте" дополнительно содержится глутаровый альдегид.

Удачно подобранная рецептура позволила за счет синергизма основных компонентов добиться антимикробного действия в очень низких концентрациях от 0,025% для бактериальной флоры до 0,4% для вирусных инфекций (гепатиты,

ВИЧ, SARS, полиомиелит) и микобактерии туберкулеза.

Таким образом, для целей общей дезинфекции из одного литра концентрата готовится 4000 л рабочего раствора (обработка до 40000 кв. м. поверхности).

"Септодор Форте" используется дополнительно для дезинфекции изделий медицинского назначения (включая эндоскопы, инструменты к ним, стоматологические инструменты), совмещенной с предстерилизационной очисткой в одном этапе. При этом допускается многократное использование рабочих растворов в течение 14 суток с момента приготовления.

Обобщая качества этих дезинфектантов, необходимо отметить, что они обладают:

- высокой активностью в отношении всех из-

Таблица 2. Основные свойства различных групп микробиологически активных веществ

Активные вещества / Объекты	Спирты	Альдегиды	Фенолы	Кислород-содержащие соединения	ЧАС	Амфотензиды (ПАВ)	Бигуанидины	Галогены
Запах	++	++	++	+	+-	+-	++	++
Токсичность	-	+	++	+-	-	-	+-	++
Взаимодействие с материалами и антикоррозийная активность	+-	+-	++	++	-	-	+-	++
Стабильность	+-	+	+	-	+	+	+	-
Моющий эффект	-	-	-	+-	++	++	+-	-
Экологическая опасность	-	+-	++	+	-	-	+-	++

++ Неэффективно

+ Эффективно в отдельных случаях

+- Очень эффективно

- Эффективно

вестных микроорганизмов (включая внутрибольничные штаммы) в очень низких концентрациях;

- низкой токсичностью (4 класс по ингаляционному действию);

- отсутствием у рабочих растворов раздражающего действия на слизистые, кожу, органы дыхания и, как следствие, возможность обработки в присутствии персонала и больных без средств защиты органов дыхания и глаз;

- жидкой формой концентрата, удобной для приготовления рабочих растворов, и хорошей растворимостью в воде;

- моющими свойствами и деодорирующим эффектом.

Препараты не вступают во взаимодействие с обрабатываемыми материалами, не вызывают коррозию металлов, и кроме того, их использование позволяет резко снизить затраты на транспортировку и хранение дезинфицирующих средств.

В 2000 г в нашей стране было зарегистрировано новое дезинфицирующее средство - "Вегасепт Форте", эффективное в отношении бактериальной флоры в концентрации 0,025%, а в отношении вирусов, грибов и микобактерий туберкулеза - в концентрации 0,2%. При использовании этой концентрации возможна дезинфекция изделий медицинского назначения (в т.ч. эндоскопов, стоматологических инструментов), совмещенная в одном этапе с предстерилизационной очисткой. Средство высокоэффективно также при обеззараживании поверхностей, санитарно-технического оборудования, белья, посуды, ингаляционно не опасно.

Все выше перечисленные рецептуры препаратов являются разработками зарубежных ученых и основой для их производства служит импортное сырье.

В 2003 г. зарегистрированы новые универсальные дезинфицирующие средства "Новодез Форте" и "Новодез-50", производимые научно-производственным объединением "Новодез", г. Москва. Уникальность препаратов состоит в том, что они изготавливаются, в отличие от всех имеющихся в настоящее время на Российском рынке дезинфектантов, полностью из сырья собственного производства. Рецептура препаратов и технология синтеза сырья для их приготовления защищенные патентами РФ. Таким образом, исключается зависимость от иностранных поставщиков и перебоев в производстве и поставках препаратов. Высокая чистота производимого сырья обеспечивает великолепные свойства новых дезинфектантов.

"Новодез Форте" - это универсальное дезинфицирующее средство нового поколения (не содержит активного хлора), в качестве действующих веществ содержит четвертичное аммониевое соединение (алкилдиметилбензиламмоний

хлорид) и глутаровый альдегид. Наряду с антимикробными свойствами обладает выраженным моющим и деодорирующим эффектом. Срок годности концентрата 5 лет. Срок годности рабочих растворов 14 суток.

Обладает высокой антимикробной активностью в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов (включая мицобактерии туберкулеза), грибов, вирусов (включая вирусы полиомиелита, парентеральных гепатитов и ВИЧ) и спор бактерий.

Применяется для:

- дезинфекции поверхностей в помещениях, санитарно-технического оборудования, лабораторной посуды, санитарного транспорта, проведение генеральных уборок при инфекциях бактериальной (включая туберкулез), вирусной и грибковой (кандидозы, дерматофитии) этиологии в лечебно-профилактических учреждениях и инфекционных очагах;

- дезинфекции, в том числе совмещенной с предстерилизационной очисткой, изделий медицинского назначения, включая стоматологические инструменты, жесткие и гибкие эндоскопы, инструменты к ним, в лечебно-профилактических учреждениях;

- стерилизации изделий медицинского назначения, включая стоматологические инструменты, жесткие и гибкие эндоскопы, инструменты к ним, в лечебно-профилактических учреждениях.

Препарат "Новодез Форте" может применяться в низких концентрациях рабочих растворов (от 0,025%, т.е. 2,5 мл концентрата на 10 л воды). Для приготовления рабочих растворов необходимое количество концентрата добавляют в водопроводную воду. Дезинфекцию проводят способом протирания, орошения или погружения предметов в рабочие растворы. Дезинфекция медицинского инструментария препаратом "Новодез Форте" может осуществляться в одном этапе с предстерилизационной очисткой. Возможно многократное использование рабочего раствора в течение 14 суток с момента его приготовления. Стерилизация изделий медицинского назначения препаратом "Новодез Форте" проводится в течение 60 мин.

"Новодез Форте" по ингаляционному действию относится к IV классу малоопасных веществ и в рабочих концентрациях не оказывает местнораздражающего и сенсибилизирующего действия. При приготовлении рабочих растворов не требуется средств индивидуальной защиты органов дыхания и глаз. Обработка производится в присутствии персонала и больных. Препарат экологически безопасен. Благодаря тому, что "Новодез Форте" не вступает во взаимодействие и не разрушает обрабатываемые материалы (пластмассы, металлы, стекло, дерево, резина и т.д.), увеличивается срок эксплуатации оборудования.

ния и инструментов.

Говоря о "Новодез-50" необходимо отметить высокую антимикробную активность препарата в отношении бактерий (включая микобактерии туберкулеза) и грибов в концентрациях рабочих растворов от 0,03% (3 мл средства на 10 л воды), выраженный моющий и деодорирующий эффект. Препарат может использоваться для дезинфекции поверхностей, санитарно-технического оборудования, белья, посуды, проведения генеральных уборок в АПУ. Обработка препаратом производится в присутствии персонала и больных.

Учитывая вышеизложенное, необходимо стремиться как можно скорее отказаться от применения в повседневной деятельности АПУ малоэффективных, экологически опасных дезинфицирующих средств, включая хлорсодержащие препараты, в пользу современных дезинфектантов на основе ЧАС (1).

Разумный выбор дезинфицирующих средств - основа санитарно-эпидемиологического благополучия страны и здоровья нации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Концепция профилактики внутрибольничных инфекций, утвержденная 06.12.1999 г. МЗ РФ. - М.:1999, 20 с.;
2. Бактерийные,

сывороточные и вирусные лечебно-профилактические препараты. Аллергены. Дезинфекционно-стерилизационные режимы поликлиник. Справочник практического врача. Под ред. Н.А.Озерецковского, Г.И.Останина. - С-Пб.: Фолиант, 1998, 512 с.; 3. М.Г.Шандала. Методологические проблемы современной дезинфектологии. - Актуальные проблемы дезинфектологии в профилактике инфекционных и паразитарных заболеваний. Материалы Всероссийской научной конференции, посвященной 100-летию со дня рождения В.И.Вашкова. - М.:ИТАР-ТАСС, 2002, 244 с.; 4. Е.Е.Кудрявцева, А.В.Железный, Л.С.Манькович. Оптимизация выбора дезинфицирующих средств для профилактики внутрибольничных инфекций. - Актуальные проблемы дезинфектологии в профилактике инфекционных и паразитарных заболеваний. Материалы Всероссийской научной конференции, посвященной 100-летию со дня рождения В.И.Вашкова. - М.:ИТАР-ТАСС, 2002, 244 с.

SUMMARY

*Modern approaches to selection of disinfectants in therapeutic-prophylactic institutions
L.Mankovitch, A.Zhelezny, E.Kudriyavtseva*

The paper contains information concerning novel types of disinfectants with enlarged field of application in clinics and prophylactic institutions. It was demonstrated several evident advantages of these disinfectants which allows to increase effectiveness and acceptability the new approaches of disinfection.

Поступила 01.09.2004

Особенности терапевтической тактики при артериальной гипертонии, осложненной цереброваскулярной патологией

А. М. Бабаев, Л. И. Абасова

НИИ Кардиологии Азербайджанской Республики, г. Баку

Артериальная гипертония (АГ) является самым распространенным хроническим заболеванием, требующим постоянного лечения. Тесная связь АГ с различными формами цереброваскулярной патологии подтверждает необходимость проведения регулярной антигипертензивной терапии.

Крупные международные исследования, охватывающие десятки тысяч больных показали, что систематическая антигипертензивная терапия снижает частоту первичных инсультов на 20-50%, а частоту гипертонических кризов, относящихся к преходящим нарушениям мозгового кровообращения (НМК) на 49,9% (2).

Основные принципы антигипертензивной те-

рапии при цереброваскулярных заболеваниях сходны с общими подходами к лечению АГ.

Во-первых, лечение должно быть постоянным. Во-вторых, необходимо поддерживать оптимальный уровень АД в течение суток. Для этого рекомендуется использовать препараты пролонгированного действия, одно- и двукратный прием которых обеспечивает равномерный терапевтический эффект в течение дня.

Подобные средства не только эффективно контролируют АД, но и способствуют нормализации суточной его вариабельности, изменение которой наблюдается у большинства больных с цереброваскулярной патологией и АГ и является самостоятельным фактором сердечно-

сосудистого риска (3). Вместе с тем, назначая пролонгированные лекарственные препараты, следует учитывать также особенности суточного ритма АД у конкретного больного.

Основные классы лекарственных препаратов, используемые в настоящее время для лечения АГ могут быть рекомендованы и больным с цереброваскулярной патологией. Это - диуретики, В-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина, антагонисты кальция (АК), а-адреноблокаторы и препараты центрального действия (агонисты имидазолиновых рецепторов) (АИР) (4).

Основное требование, предъявляемое к препаратам, используемым для лечения обсуждаемой категории больных - отсутствие негативного влияния на мозговое кровообращение и центральную нервную систему.

Имеются определенные доводы в пользу применения антигипертензивных препаратов разных классов для лечения больных АГ с сопутствующей цереброваскулярной патологией.

Так, АК снижая концентрацию цитоплазматического кальция, корректируют нарушения кальций регулирующих функций клеточных мембран, уменьшают кальциевую нагрузку на митохондриальный аппарат клеток, и, в конечном счете, улучшают энергетическое обеспечение нейронов (14). ИАПФ, в свою очередь, регулируют эндотелиальный тонус артерий (5).

Использование диуретиков также приводит к снижению цитоплазматического кальция, возвращая систему клеточной мембранны клеток на уровень гормонально-клеточных соотношений, близких к нормальному. Конечно же, на время действия этих лекарств (10, 11).

При изучении влияния препаратов центрального действия АИР (моксонидин) отмечалось положительное влияние на когнитивные функции пациентов в виде увеличения точности запоминания, быстроты мыслительных процессов. По данным сцинтиграфии в результате шестимесячной монотерапии моксонидином уменьшилось количество зон с нарушенной перфузией головного мозга с 7-9 до 2.

Специальное исследование пожилых больных с изолированной систолической гипертонией показало, что применение препарата центрального действия (моксонидина) на 50% снизило частоту возникновения новых случаев деменций (7).

В исследовании "Progress" было показано, что применение ИАПФ, особенно в сочетании с тиазидоподобным диуретиком индапамидом уменьшает риск повторных инсультов на 58% (13).

В последнее время значительное внимание уделяется комбинированной терапии АГ. Она позволяет добиться не только целевого уровня

АД, но и в ряде случаев улучшения переносимости терапии следствии снижения дозировки и, следовательно, повышения приверженности пациентов к рекомендованному лечению. Для получения дополнительного антигипертензивного эффекта и уменьшения побочных эффектов рационально комбинировать препараты с разным механизмом действия. Современные представления о патогенезе АГ все больше привлекают внимание к низкодозовым фиксированным комбинированным препаратам. Воздействие компонентов на разные патогенетические механизмы приводит к усилию эффективности препаратов. Кроме того, снижается риск использования нерациональных комбинаций, облегчается титрование доз, что удобно как для пациента, так и для лечащего врача (6).

Особого внимания заслуживает тактика снижения АД у больных с цереброваскулярной патологией. Очевидно, что при этом следует руководствоваться индивидуальными особенностями пациента с учетом компенсаторных возможностей церебральной гемодинамики. Рекомендуется, по возможности, избегать форсированного снижения АД (одномоментно снижение систолического АД не более чем на 15-20%, а диастолического АД - на 10-15% от исходного уровня). Примечательно, что у больных АГ даже в случае небольшого, но длительного (в течение 3-5 лет) и стабильного снижения АД можно ожидать значительного улучшения отдаленного прогноза (длительное уменьшение систолического АД на 12 мм. рт.ст., а диастолического АД на 5 мм. рт.ст. обуславливает уменьшение риска повторного инсульта на 34%) (3).

Данные продолжительного исследования подтвердили предположение о том, что антигипертензивная терапия способна предотвращать развитие деменций. Было также продемонстрировано, что максимальный риск болезни Альцгеймера и сосудистой деменции отмечался у тех пожилых пациентов, кто имел более высокий уровень АД за 9-15 лет до этого. Таким образом снижение АД предотвращает риск развития деменции, окончательно не выяснено. Предполагается, что антигипертензивная терапия снижает частоту малых (немых) инфарктов головного мозга, часто выявляемых при болезни Альцгеймера. Это подтверждается повышением риска развития заболевания после перенесенного инсульта (12).

Достижение целевого АД у этой категории больных имеет особое значение, так как пациенты, перенесшие инсульт или транзиторные ишемические атаки, относятся к группе повышенного риска развития повторного мозгового или сердечно-сосудистого осложнения. При этом степень риска прямо пропорциональна уровню АД. Не следует использовать антигипертензив-

ные препараты, вызывающие ортостатическую гипотонию. Экспериментальные данные свидетельствуют о благоприятном эффекте лечения блокаторами АТ-рецепторов на ауторегуляцию мозгового кровотока (12, 14).

Несомненно, что надлежащий контроль системного АД у пациентов с длительным анамнезом АГ улучшает церебральное кровоснабжение. Однако в настоящее время высказывается мнение, что снижение АД до современного целевого (САД 140 мм. рт.ст.) нежелательно у больных сосудистой деменцией и длительно страдающих АГ с привычно высокими показателями АД (системическое АД более 200 мм. рт.ст.), поскольку это может грозить ухудшением функций мозга. Кроме того, у этих больных обоснованно применение аспирина как антиагреганта. При наличии геморрагического инсульта на фоне высоких значений АД рекомендуется быстрое снижение его уровня на 25-30%. При остром ишемическом инсульте рекомендуется временная отмена антигипертензивной терапии до стабилизации состояния пациента. При САД больше 180 мм. рт.ст. или ДАД больше 105 мм. рт.ст. показано внутривенное введение антигипертензивных препаратов под тщательным контролем неврологической симптоматики (8).

Существует мнение, что медикаментозное снижение повышенного АД в первые часы после ишемического инсульта не только не сопровождается улучшением мозгового кровообращения, но и может привести к его снижению в перииинфарктной зоне с возможным расширением очага поражения. Предполагают, что повышение АД в первые часы и дни после развития мозгового инсульта представляет собой компенсаторную реакцию на "поломку" механизмов ауторегуляции мозгового кровотока и требуется для поддержания адекватной перфузии головного мозга.

Считается, что в тех случаях, когда у больного с ишемическим инсультом нет геморрагической трансформации, инфаркта миокарда, отека легких или острого расслоения грудного отдела аорты, антигипертензивную терапию следует начинать, если при повторных измерениях системическое АД превышает 220 мм. рт.ст., диастолическое АД-120 мм. рт. ст. или среднее АД-130 мм. рт.ст.

Целевые уровни АД, которых следует достичь в течение нескольких часов зависят от типа нарушения мозгового кровообращения и величин исходного АД. Так, при ишемическом или геморрагическом инсульте АД снижают до 180-185/105-110 мм. рт.ст. у больных артериальной гипертензией в анамнезе и до 160-170/95-100 мм. рт. ст. у больных, у которых до этого АД было нормальным.

При субарахноидальном кровоизлиянии АД

снижается до исходного уровня.

При гипертонической энцефалопатии безопасным считается снижение системического АД приблизительно до 160-170 мм. рт. ст., а диастолического АД до 100-110 мм. рт. ст. в течение первых 24 часов. Степень повышения АД, при которой лечение не назначается все еще обсуждается, имеются также данные, что и реактивное АГ после ишемического инсульта не требует лечения (3).

Не существует также единой схемы лечения гипертонических кризов. Условно гипертонические кризы делят на две категории.

При гипертонических кризах первого типа (диастолическое АД выше 120 мм. рт.ст.) сопровождающимся угрожающе быстрым прогрессированием поражений органов-мишений, терапия больных должна обязательно проводиться в условиях палат интенсивной терапии, где имеется возможность дозированного введения лекарственных препаратов (нитропрусида натрия, нитропрепараты, эналаприлат и др.). Допускается также подкожное введение клонидина (12).

У больных с гипертоническим кризом первого типа целевого уровня АД необходимо достигнуть в первые часы после начала инфузационной терапии. У больных гипертоническим кризом второго типа, не представляющим непосредственной угрозы жизни больного, рекомендуется снижать АД до безопасного уровня в течение 24-48 часов (8).

Для лечения гипертонических кризов второго типа, как правило, используется пероральное введение быстродействующих антигипертензивных препаратов короткого действия (каптоприл, лабетолол, нимодипин, нифедипин).

Кстати, в последнее время развеян распространенный миф о пользе сублингвального применения нифедипина при лечении гипертонических кризов или тяжелой гипертензии. Учитывая особенности фармокинетики препарата возможны два способа перорального применения нифедипина - проглатывание цельной капсулы (или таблетки) или проглатывании после предварительного разжевывания.

Особую осторожность рекомендуется соблюдать при лечении гипертонического криза у больных ИБС с помощью нифедипина и других короткодействующих антагонистов кальция дигидропиридинового ряда, учитывая возможное пришемическое действие этих препаратов (1).

Сублингвальное применение нифедипина и накардипина не рекомендуется также у больных с ишемическим инсультом, поскольку он может вызывать резкое снижение АД. Кроме того, следует иметь ввиду, что дилатация мозговых артерий, вызываемая нифедипином и другими короткодействующими антагонистами кальция может усиливать отек головного мозга у больных с гипер-

тонической энцефалопатией или инсультом. В любом случае при выборе терапии у больного с гипертоническим кризом следует оценивать как риск, связанный с высоким АД, так и вероятность развития осложнений при лечении криза.

Имеются данные, что избыточное медикаментозное снижение АД может быть индуктором ишемии миокарда (9). В частности, имеются сообщения о результатах одновременного проведения мониторирования АД и ЭКГ у больных ИБС, принимающих не менее двух препаратов, способных снижать АД. Зарегистрированы эпизоды ишемии миокарда, которые появлялись строго вслед за возникновением гипотензии и проходили после нормализации АД. Можно предположить, что основной причиной этого феномена является гемодинамическая нестабильность, связанная с приемом антиангинальных препаратов короткого действия первого поколения. Антиангинальные препараты пролонгированного действия, имеющие более выгодный фармакодинамический профиль в отношении стабильности гипотензивного эффекта, по всей вероятности, подобного действия не оказывают (1). Еще и поэтому важно проводить различие между гипертоническими кризами и псевдокризами, то есть ситуациями, при которых повышенное АД не представляет непосредственной угрозы жизни или здоровью больного и не требующих применения форсированного снижения АД с помощью быстродействующих антигипертензивных средств короткого действия. Такие псевдокризы чаще всего являются результатом бессимптомной АГ или связаны с отменой ранее проводившейся терапии.

Таким больным следует назначить обычные антигипертензивные препараты внутрь, возможно, комбинацию из двух или трех препаратов. Если проводившаяся ранее терапия была эффективной и хорошо переносилась, ее просто возобновляют (8, 14).

Существует первичная и вторичная профилактика цереброваскулярных осложнений. Эффективная программа по выявлению, лечению и контролю АГ особенно в группе с максимальным риском инсульта (прежде всего - это возрастная группа старше 65 лет) позволяет добиться значительного снижения этого показателя. Пациенты с анамнезом цереброваскулярных осложнений (вторичная профилактика) отличаются более высокой степенью выраженности необратимых морфологических изменений, количественной и качественной экспрессией защитных повреждающих генов (нарушение баланса в сторону повреждающих) и, наконец, разным уровнем АД (7).

Следует также отметить необходимость сочетания достижения целевого АД с настойчивой

программой пропаганды по модификации изменяемых факторов риска.

Выбор лечения в каждом конкретном случае зависит от характера и выраженности цереброваскулярных нарушений, уровня АД, состояния жизненно важных органов и особенностей фармакодинамики препаратов, а также их возможных побочных эффектов.

Конечная цель лечения - улучшение отдаленного прогноза и качества жизни пациентов, продление их социальной активности и замедление темпов старения.

ЛИТЕРАТУРА

- Бочкирева Е. В., Какурина Е. В., Воронина В. П. и другие. Клиническая значимость степени снижения артериального давления при применении эффективных доз антагональных препаратов. - Кардиология 2004, N.10, с.43-49; 2. Бритов А. Н., Быстрова М. М.. Новые рекомендации по предупреждению, диагностике и лечению артериальной гипертонии. - Кардиология, 2003, N.11, с.93-97; 3. Верещагин Н. В., Суслина З. А., Максимова М. Ю.. Артериальная гипертония и цереброваскулярная патология: современный взгляд на проблему. - Кардиология, 2004, N.3, с.4-8; 4. Вреображенский Д. В., Сидоренко Б. А., Маренич А. В. и др. Современная терапия артериальной гипертензии (Рекомендации Европейского общества по гипертензии и Европейского общества кардиологов, 2003 г.). - Кардиология 2003, N.12, с.91-103; 5. Кириченко П. П., Ярыгина М. А., Королев А. П. и др.. Влияние ингибитора ангиотензинпревращающего фермента периндоприла на функцию эндотелии артериальных сосудов у пациентов с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертонией. - Кардиология, 2004, N.10, с.54-57; 6. Кобалава Д. Современные проблемы артериальной гипертонии. - Комбинированная терапия артериальной гипертонии. Вып.4, с.25; 7. Кобалава Д. Современные проблемы артериальной гипертонии. Цереброваскулярные осложнения артериальной гипертонии. Вып. 6, с.51; 8. Сидоренко Б. А., Преображенский Д. В., Носенко И. С.. Гипертонические кризы: классификация и особенности лечения. - Кардиология, 2002, N.2, с.88-94; 9. Collins R., Petro R., MacMahon S. et al. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. - Lancet, 1990, v.335, p.827-839; 10. Kuriyama Y., Nakamura M., Kyoungoku I. et al. Readaptation of cerebral blood flow auto regulation after long-term antihypertensive therapy in stroke patients. - Stroke, 1990, v.21, p.50-51; 11. Messerli F. H., Hanley D. F., Gorelick J. et al. Blood pressure control in stroke patients: What should the consulting neurologist advise. - Neurology, 2002, v.59, p. 23-25; 12. Stradgard. Autoregulation of cerebral blood flow in hypertensive patients. The modifying influence of prolonged antihypertensive treatment on tolerance to acute, drug-induced hypertension. - Circulation, 1976, v.53, p.720-727; 13. Randomized trial of perindopril-based blood pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke of transient ischemic attack. - Lancet, 2001, v.356, p.1033-1041; 14. Vagoactive drugs for acute stroke - The blood pressure in acute stroke collaboration in the Cochrane Library, issue 4, 2002. Oxford: Update Software.

SUMMARY

Specificities of therapeutic tactics at arterial hypertension complicated with cerebrovascular pathology

A.Babayev, L.Abasova

The communication is dedicated to the problem of treatment of arterial hypertension with cerebrovascular pathology.

Поступила 17.08.2004

К сиаладенопротекторному эффекту витамина Е в условиях экспериментального внутрибрюшинного введения циклофосфана у крыс

Г. Э. Керимова

Азербайджанский медицинский университет, г. Баку

Токсические поражения слизистой оболочки полости рта и производных ротовой полости относятся к часто встречающимся осложнениям химиотерапии у онкологических больных (5, 6). Среди возможных причин мукозитов и гингивитов особое место отводится возможной элиминации слюнной некоторых метаболитов противоопухолевых препаратов, в частности, циклофосфана - цитостатика, широко применяемого в лекарственном лечении онкозаболеваний. Несмотря на отдельные работы о возможном повреждающем эффекте противоопухолевых препаратов на указанные структуры, метаболический статус крупных слюнных желез (околоушных, подчелюстных и подъязычных) в условиях длительного применения цитостатиков остаются малоизученными (3, 8, 9). Почти не рассмотрен возможный защитный эффект на эти железы антиоксиданта и мембрано-протектора - витамина "E" (α -токоферола ацетата) при инъекциях циклофосфана.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ - сравнительно-гистохимический анализ некоторых метаболических показателей околоушных (ОСЖ) и подчелюстных (ПСЖ) слюнных желез у крыс при изолированном внутрибрюшинном введении циклофосфана и его сочетании с перорально применяемым витамином "E".

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Эксперименты были поставлены на половозрелых белых беспородных крысах-самцах весом 180-210 гр. (в среднем: 200 гр.) Животные были разделены на четыре группы 1) "интактные" (10 крыс) - без медикаментозного воздействия; для оценки состояния "интактных" желез; 2) контрольная группа "плацебо" (10 животных) - внутрибрюшинно вводилась вода для инъекций (по 0,12 мл; соответственно объему физиологического раствора - среды для циклофосфана); 3) группа "циклофосфана" (30 крыс) - в течении 5 суток ежедневно внутрибрюшинно вводился циклофосфан в физиологическом растворе NaCl из расчета 6,0 мг сухого препарата на каждое животное (по 30,0 мг/кг); суммарная доза составила 150 мг/кг; 4) группа "циклофосфан + витамин "E" (30 животных) - одновременно с внутрибрюшинным введением циклофосфана, но в течении 21 суток подряд подопытным крысам ежедневно однократно "per os" вводился витамин "E" в дозе 200мг на 1кг. Животные умерщвлялись под эфирным наркозом обезглавливанием на 5, 8, 11, 14 и 21 сутки введения циклофосфана. Крупные слюнные железы извле-

кались единым блоком с окружающими структурами, после чего каждая из них разделялась на 2 фрагмента. Первый из них фиксировался в растворе 10,0% нейтрального формалина, а второй - замораживался на твердой углекислоте ("сухом льду"). Для гистологической оценки микротомные срезы (5,0-7,0 мкм) из парафиновых блоков были окрашены гематоксилином-эозином, метиловым синим-эозином и пикрофуксином по Ван-Гизону. На криомикротомных срезах же (10,0-12,0 мкм) из замороженных фрагментов желез были изучены следующие субстраты и ферменты: гликоген - ШИК-реакцией методом Ходжкисса - Мак-Мануса; рибонуклеопротеиды (РНК) - реакцией Браше; фосфолипиды - суданом черным "B", гликозаминонгликаны (ГАГ) - 0,05% забуференным раствором тионина с pH=5,5 по И.А. Гасанову; суммарные белки - амиодочерным "10Б" по Гееру, аденоцитрифосфатаза (АТФ-аза) - в инкубационной среде в прописи Вакштайна и Майзель. Все реакции были выполнены с обязательной постановкой контрольной пробы на параллельных срезах из тех же блоков (инкубация без основного субстрата, обработка срезов в растворе липитического фермента) (2, 4). Содержание субстрата и активность фермента в железах была оценена полуколичественно по 4-балльной шкале: 0,0 - "отсутствие"; 1,0 - низкое; 2,0 - "умеренное", 3,0 - "высокое" и 4,0 - "очень высокое" содержание позитивно-окрашенного продукта гистохимической реакции (1, 4, 7). Цифровые данные были обработаны методами статистики для параметрических и непараметрических критериев при уровне доверительной вероятности $P = 0,95$ (1).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. "Интактные" животные и группа "плацебо" характеризуются неоднозначным распределением изученных субстратов в паренхиме и строме ОСЖ и ПСЖ. Так, гликоген у крыс, не получавших инъекции циклофосфана, преимущественно сосредоточен в эпителии секреторных отделов и внутридольковых протоков, составляющих большую часть паренхимы желез. Его гистохимическое содержание максимально ($3,9 \pm 0,34$ б.) в паренхиме ОСЖ и высокое ($3,4 \pm 0,33$ б.) - в серозных секреторных отделах и редких исчерченных протоках ПСЖ. Следует подчеркнуть, что "десмогликоген", появляющийся вследствие расщепления структурных (мембранных) гликопротеинов, в условиях физиологичного функционирования рассмотренных слюнных желез не обна-

Таблица 1. Количественные гистохимические показатели околоушной слюнной железы у крыс в начале и конце эксперимента (в баллах; $X \pm s_x$)

Гистохимические показатели ОСЖ	Дни наблюдений	Серии эксперимента			
		Интакт	Плацебо	Циклофосфан	Циклофосфан + витамин «E»
Гликоген	5	N=2 3,9±0,34	N=2 3,8±0,39	N=6 2,1±0,18	N=6 2,7±0,25*
	21	N=2 3,9±0,31	N=2 3,9±0,33	N=6 2,5±0,21	N=6 3,2±0,21*
Рибонуклеопротеиды	5	N=2 2,7±0,24	N=2 2,6±0,29	N=6 1,1±0,11	N=6 1,6±0,11*
	21	2,8±0,24	2,7±0,31	N=6 1,7±0,11	N=6 2,3±0,16*
Фосфолипиды	5	N=2 0,0	N=2 0,0	N=6 2,0±0,23	N=6 1,4±0,12
	21	N=2 0,0	N=2 0,0	N=6 1,5±0,13	N=6 0,0*
Гликозамино-гликаны	5	N=2 1,0±0,08	N=2 1,1±0,08	N=6 1,9±0,2	N=6 1,4±0,12*
	21	N=2 1,0±0,09	N=2 1,1±0,07	N=6 1,8±0,16	N=6 1,3±0,12*
Суммарные белки	5	N=2 3,5±0,28	N=2 3,4±0,24	N=6 4,0±0,41	N=6 3,8±0,29
	21	N=2 3,6±0,24	N=2 3,5±0,22	N=6 3,8±0,25	N=6 3,6±0,26
АТФ-аза	5	N=2 3,6±0,21	N=2 3,5±0,26	N=6 2,0±0,12	N=6 2,7±0,23*
	21	N=2 3,6±0,22	N=2 3,6±0,22	N=6 2,4±0,22	N=6 3,1±0,28*

Примечание: N - количество животных; * - разница между соответствующими показателями "циклофосфана" и "циклофосфана + витамина "E" эксперимента статистически достоверна

ружен. В отличие от "интактных" животных и группы "плацебо", у крыс, получавших внутрибрюшинные инъекции циклофосфана в течение 5 дней, суммарное содержание гликогена до 11 суток эксперимента постепенно падает до 2,0-2,3 б., а затем следует лишь относительное и парциальное повышение его гистохимического уровня до 2,4-2,6 б. (табл. 1, 2). При этом появляются отложения "десмогликогена" и полисахаридов, устойчивых к лизическому воздействию амилазы. Данное обстоятельство расценивается нами как одно из проявлений фрагментации клеточных мембран, содержащих структурированные полисахариды. Подобная фрагментация, судя по динамике градиента гликогена в ходе эксперимента, носит необратимый характер или же, компенсируется лишь частично. Сочетание циклофосфана с пероральными приемами витамина "E", по сути, не меняет общую динамику гистохимических изменений гликогена. Однако, в отличие от животных предыдущей группы, отсутствуют отложения структурированных амилаза-устойчивых полисахаридов, а "десмогликоген" - не регистрируется начиная с 8 суток опытов. К тому же, нет столь выраженного уменьшения суммарного гистохимического содержания данного биополимера ни в ОСЖ, ни в ПСЖ (табл. 1, 2).

Рибонуклеопротеиды (РНП) у "интактных" крыс и животных группы "плацебо" гистохимичес-

ки визуализируются в эпителии серозных секреторных отделов обеих желез, а также - в сероцитах белковых "полулуний" смешанных серозно-муциновых отделов ПСЖ. Их содержание - умеренно-высокое (2,0-2,8 б.) с некоторым суммарным преобладанием в ОСЖ (табл. 1, 2). Изменения, аналогичные сдвигам гистохимического содержания и распределения гликогена, характерны и для РНП, что более демонстративно в паренхиме, но не в строме, обеих слюнных желез (табл. 1, 2).

"Свободные" фосфолипиды в гистоструктурах слюнных желез "интактных" животных и в группе "плацебо", за единичными исключениями в серозных "полулуниях" смешанных секреторных отделов ПСЖ и стромальных фагоцитов не идентифицированы. Продолжительное (пятикратное) назначение циклофосфана приводит к их появлению как в паренхиме, так и в строме рассмотренных желез. К 5, 8 и 11 суткам эксперимента мелко-гранулярные и грубые глыбчатые отложения специфически-окрашенного продукта реакции с суданом черным "B" обнаруживаются в деструктированных сероцитах белковых и смешанных секреторных отделов, а также - в макрофагах стромы, обозначенными как "аномальные липофаги". Гистохимическое содержание свободных фосфолипидов к концу внутрибрюшинных вливаний достаточно высокое - около 2,0 б. (табл. 1, 2), что можно рассматривать как

Таблица 2. Количественные гистохимические показатели подчелюстной слюнной железы у крыс в начале и конце эксперимента (в баллах; $X \pm s_x$)

Гистохимические показатели ПСЖ	Дни наблюдений	Серии эксперимента			
		Интакт	Плацебо	Циклофосфан	Циклофосфан + витамин «E»
Гликоген	5	N=2 3,4±0,33	N=2 3,4±0,28	N=6 2,0±0,16	N=6 2,6±0,22*
	21	N=2 3,4±0,37	N=2 3,4±0,27	N=6 2,4±0,19	N=6 2,9±0,21*
Рибонуклеопротеиды	5	N=2 2,6±0,22	N=2 2,6±0,23	N=6 1,0±0,12	N=6 1,5±0,14*
	21	N=2 2,5±0,24	N=2 2,7±0,31	N=6 1,5±0,13	N=6 1,9±0,2*
Фосфолипиды	5	N=2 0,0	N=2 0,0	N=6 1,8±0,21	N=6 1,3±0,12*
	21	N=2 0,0	N=2 0,0	N=6 1,3±0,11	N=6 0,0*
Гликозамино-гликаны	5	N=2 1,4±0,11	N=2 1,5±0,11	N=6 2,6±0,25	N=6 1,7±0,23*
	21	N=2 1,4±0,17	N=2 1,4±0,12	N=6 2,0±0,2	N=6 1,6±0,14*
Суммарные белки	5	N=2 2,7±0,24	N=2 2,6±0,22	N=6 3,7±0,3	N=6 3,5±0,31
	21	N=2 2,7±0,29	N=2 2,6±0,22	N=6 3,3±0,32	N=6 3,1±0,34
АТФ-аза	5	N=2 3,2±0,22	N=2 3,2±0,29	N=6 2,0±0,15	N=6 2,7±0,28*
	21	N=2 3,3±0,22	N=2 3,2±0,3	N=6 2,3±0,24	N=6 2,9±0,2*

Примечание: N - количество животных; * - разница между соответствующими показателями "циклофосфана" и "циклофосфана + витамина "E" эксперимента статистически достоверна

микроскопическое проявление необратимого распада жизненно важных липидных и белково-липидных молекулярных комплексов в клеточных мембранах крупных слюнных желез. В дальнейшем наблюдается некоторое улучшение тинкториальных свойств фосфолипидов, однако, даже 21 суткам опытов их полной нормализации не происходит (табл. 1, 2). Параллельное ежедневное применение витамина "E" не предотвращает полностью появление свободных фосфолипидов. Всеже, в отличие от предыдущей группы, соответствующих позитивных отложений очень мало в эпителии секреторных отделов и протоков и они полностью исчезают уже к 11 суткам эксперимента. К 21 дню опытов же ни в паренхиме, ни в стroma анализированных желез аномальных свободных фосфолипидов - продукта распада цитомембран, практически нет (табл. 1, 2).

Сиаладенопротекторные свойства витамина "E" проявляются также при гистохимическом анализе тинкториальных свойств и содержания таких показателей, как "суммарные гликозаминогликаны (кислые и нейтральные", "суммарные белки", а также - активность ключевого фермента клеточно-тканевого дыхания и транспорта - АТФ-азы. Пероральное применение данного антиоксиданта значительно, а в большинстве случаев и достоверно, нивелирует те патологические (аномальные) сдвиги в метаболическом

статусе ОСЖ и ПСЖ, которые появляются после пятидневных внутрибрюшинных инъекций циклофосфана у крыс (табл. 1, 2).

ВЫВОДЫ: 1. Ежедневное внутрибрюшинное введение циклофосфана в физиологическом растворе в течение пяти суток вызывает изменения гликогена, рибонуклеопротеидов, фосфолипидов, суммарного белка и гликозаминогликанов в гистоструктурах околоушных и подчелюстных слюнных желез крыс, как минимум, до 21 суток наблюдений. Указанные изменения носят устойчивый характер и обусловлены распадом протеиновых, гликопротеиновых и протеолипидных молекулярных комплексов клеточных мембран в паренхиме обеих желез. 2. Витамин "E" при ежедневном пероральном применении у крыс частично блокирует процессы распада сложных структурированных биополимеров, поддерживает специфическую активность АТФ-азы в паренхиме околоушных и подчелюстных слюнных желез и, тем самым - обладает сиаладенопротекторным эффектом при внутрибрюшинном введении циклофосфана.

ЛИТЕРАТУРА

- Автандилов Г.Г Медицинская морфометрия, М., 1990, 384 с.;
- Гасанов И.А. Эндокринная секреция в женском половом тракте в условиях нормы и злокачественной опухолевой трансформации. - автореф. дисс...д-ра мед. наук, Баку, 1997, с.72-78;
- Керимова Г.Э. Гистохимическая оценка состояния околоушной слюнной же-

лезы крыс после внутрибрюшинного введения циклофосфана. "Экспериментальная и клиническая медицина" (Тбилиси), 2003, N.1-2, с.43-45; 4. Кононский А.И. Гистохимия. Киев, 1976, 278 с.; 5. Мельниченко Э.М.. Попруженко Т.В. Проявления в полости рта химиотерапевтического мукозита у детей, больных острым лимфобластным лейкозом. - Новое в стоматологии, 1994, N.5, с.23-26; 6. Попруженко Т.В. Клиника, диагностика и лечение стоматитов у детей, больных острым лимфобластным лейкозом. Автореф. дисс....канд. мед наук, Минск, 1993, 18 с.; 7. Стефанов С.Б. Визуальная классификация при количественном сравнении изображения. - Арх. анат., гист. и эмбриол., 1985, N.2, с.78-83; 8. Jirakulsomchok D.Yu., Sheertz J.H., Schneyer C.A. Effects of adriamycin on calcium concentration and morphology of mouse salivary glands. - J. of Oral Pathol., 1983, v.12, N.6, p.491-501; 9. Quissell D.O., Turner J.T., Redman R.S. Development and characterization of immortalized rat parotid and submandibular acinar cell lines. Europ. J. of Morphology, 1998, p.50-54.

SUMMARY

Concerning the sialoprotective effect of vitamin E at rats intraperitoneally administered with cyclophosphamide
G.Kerimova

The author experimentally investigated the protective effect of vitamin E at sialopathy generated in white rats with daily introabdominal injection of cyclophosphamide.

It was demonstrated that daily peroral administration of vitamin E to rats injected with cyclophosphamide partially prevented desintegration of complificately structured biopolymers and supported specific activity of ATP-ase at parotid and submandibular glands parenchyma and express sialoprotective effect.

Поступила 12.07.2004

ИСТОРИЯ БИОМЕДИЦИНЫ

К 45-ТИ ЛЕТИЮ РАЗРАБОТКИ РАДИОИММУНОЛОГИЧЕСКОГО МЕТОДА

Радиоиммунологические методы и развитие лигандного иммуноанализа

В конце 1959 г. американские исследователи Розалинд Яллоу и Сэмюэль Берсон разработали принципиально новый серологический метод, пригодный для высокоточного определения в крови человека концентрации инсулина, основанный на использовании в качестве одного из реагентов - инсулина, связанного с радиоактивным изотопом йода I-131, а второго реагента - антител к человеческому инсулину. Авторы называли этот метод термином "radioimmunassay" (RIA), что в широком смысле означало "радиоиммуноопределение".

На протяжении последующих 15 лет выяснилось, что этот метод, впервые детально описанный в 1960 г. в *Journal Clinical Investigation* и впоследствии получивший в русскоязычной литературе название "радиоиммунологического" метода (РИМ), открыл необычайно широкие возможности использования иммуносерологических исследований, с помощью которых стало возможным решить целый ряд весьма важных диагностических и аналитических задач в медицине и биологии. Признание важной научной и методологической значимости разработки РИМ выразилось в присуждении Р.Яллоу (С.Берсон умер в 1970 г.) - в 1977 г. Нобелевской премии по физиологии и медицине.

Нельзя не отметить, что разработка РИМ оказалось закономерным результатом более, чем сорокалетних изысканий, нацеленных на повышение чувствительности серологических реакций, используемых для диагностики различных инфекционных заболеваний. Следует заметить, что эти исследования велись в трех основных направлениях.

Поскольку предел чувствительности реакций агглютинации и преципитации лимитировался видимым на глаз количеством (и объемом) образующегося осадка, основу первого направления составили изыскания, направленные на поиск возможности увеличения объема образующегося агглютината или преципитата. Эти поиски уже к середине 40-х гг. XX привели к разработке серологических реакций, основанных на использовании, так называемых, "сусpenзионных" антигенов и антител, ад-

сорбированных на поверхности инертных частиц различной природы, в том числе - некоторых клеток. Типичной реакцией этого типа была реакция пассивной гемагглютинации, позволявшая посредством феномена осаждения сенсибилизованных эритроцитов визуализировать взаимодействие значительно меньших количеств антигенов и антител.

Второе направление поисков было связано с поиском возможностей облегчения визуализации факта образования иммунного комплекса "антigen-антитело". Их результатом стала разработка во второй половине 40-х гг. прошлого века, так называемых, реакций "иммунонодиффузии" - серологических реакций, протекавших в гелевой среде, которая надолго сохраняла в своей толще образовавшиеся в ней иммунные комплексы, легко визуализируемые в виде четко очерченных в геле зон помутнения.

Началом третьего направления поисков, в итоге приведшего к созданию РИМ, стала разработка Альфредом Кунсом в 1941 г. способа химического связывания (конъюгирования) антител с флюoresцирующими красителями - флюорхромами, при котором конъюгированные антитела не утрачивали способность вступать во взаимодействие с соответствующими антигенами. На основе использования таких антител был создан метод флюoresцирующих (люминесцирующих) антител, ставший универсальным иммунохимическим методом, и по чувствительности, специфичности и широте возможностей практического использования превосходил многие другие серологические методы.

Разработка способов, обеспечивающих сохранение иммунологической активности антител, связанных с флюорхромами, т.е. по существу - первых "меченных" антител, помимо важного утилитарно-диагностического имела и большое научно-методическое значение, поскольку возможность модификации антител без ущерба для их серологической активности подтверждала существование возможности использования в серологических исследованиях антител и антигенов, связанных с "метками" иной природы.

Однако непосредственной предтечей ис-

пользования радиоактивных изотопов (радионуклидов) в иммunoсерологических исследованиях стало расширение сферы применения ауторадиографии и, в первую очередь, успешное использование в биологических исследованиях меченых ими метаболитов (вспомним, что за работы по использованию радиоактивных изотопов в качестве индикаторов при изучении химических процессов Д.Хэвени был удостоен Нобелевской премии по химии еще в 1943 г.).

Здесь уместно вспомнить, что в конце 40-х гг. появились первые предприятия атомной промышленности, побочными продуктами деятельности которых явились различные радионуклиды, некоторые из которых стали доступными для использования в биологических исследованиях. В то время основой привлекательности использования радионуклидов в биологии представлялась возможность, введя один или несколько атомов радионуклида в состав молекулы того или иного вещества, с помощью высокочувствительного счетчика радиоактивности детектировать это вещество в ничтожно малых молекулах и даже мониторировать процессы его превращения в другие вещества.

К этому времени уже были, с одной стороны - разработаны методы конъюгирования радионуклидов с биомолекулами, а с другой стороны - создана специальная прецизионная аппаратура (сцинциационные счетчики) для количественного определения интенсивности ионизирующего излучения, генерируемого атомами радионуклидов, введенных в качестве "меток" в состав биомолекул. Эти обстоятельства также стали предпосылками для расширения возможностей использования меченых радионуклидами биомолекул, в основном, в биохимических и молекулярно-биологических исследованиях.

Отметим, что среди полученных в начале 50-х годов первых белковых молекул, в состав которых были введены радионуклиды, был и человеческий инсулин, связанный с радионуклидом I-131. Используя препарат такого инсулина, С.Берсон и Р.Ялоу еще в 1956-1958 гг. показали, что в крови больных сахарным диабетом, получающих инъекции инсулина, регулярно выявляется белок, связывающий инсулин.

Изучив природу этого белка, исследователи впервые показали, что он представляет собой антитела к инсулину. Этот факт навел их на мысль о том, что, добавляя в кровь большие количества немеченого инсулина, можно добиться вытеснения меченого инсулина из состава комплекса "инсулин-антитела к инсулину".

Экспериментально подтвердив такую возможность, авторы в плотную подошли к идеи о возможности использования меченого инсулина в качестве реагента, конкурирующего в серологической реакции с нативным инсулином за связывания с антителами к инсулину, выступающими в качестве реагента, извне вводимого в

систему серологической реакции (используемые при этом в качестве реагента антитела к человеческому инсулину были получены путем иммунизации морских свинок инсулином человека). В этом случае, количественно оценив степень такой конкуренции, можно было бы судить о концентрации в крови нативного инсулина. В дальнейшем именно эта идея и была реализована ими при разработке метода количественного определения в крови концентрации инсулина, основанного на использовании в качестве реагентов упоминавшихся выше антител к инсулину человека и препарата, содержащего известное количество инсулина, связанного с изотопом йода (I-131) с известной радиоактивностью.

Идентичность иммunoлогической специфичности и серологической активности меченого инсулина и содержащегося в тестируемой сыворотке нативного инсулина обеспечивала возможность их конкуренции между собой в процессе связывания с антителами к инсулину. При последовательном внесении в тестируемую сыворотку меченого йодом инсулина, а затем известного количества антител к инсулину, присутствующий в сыворотке нативный инсулин, конкурируя с меченным инсулином, снижал связывание последнего с антителами. Если при этом взаимодействие инсулина и антител к нему рассматривать как обратимую бимолекулярную химическую реакцию синтеза, протекающую в строгом количественном соотношении, то изменения концентраций реагентов и конечного продукта реакции "антigen-антитело" должны были подчиняться закону действия масс. В силу этого и при условии постоянства концентрации антител в реакционной системе соотношение концентраций свободного и меченого инсулина, оставшихся в растворе, и соотношение их количеств в образовавшемся комплексе "антиген-антитело" оставались пропорциональными их первоначальным концентрациям.

Поэтому, зная первоначальную концентрацию меченого инсулина и его удельную радиоактивность (которой обладает единица массы вещества), можно было, измерив радиоактивность образовавшегося комплекса "антиген-антитело", вычислить его удельную радиоактивность и установить соотношение в нем меченого и немеченого антигена, т.е., по существу - долю меченого антигена в составе этого комплекса. Это позволяло, сравнивая радиоактивность пробы и соответствующих контролей, количественно оценивать конкуренцию между немеченным (нативным) и меченным антигеном, а значит - и определять концентрацию нативного антигена в исследуемой пробе.

Реализовав эту идею, авторы разработали принципиально новый тип иммunoсерологического метода, позволившего с высокой точностью определять в крови концентрацию веществ, об-

ладающих антигенными и, даже, гаптенными свойствами. Этот подход открыл новые возможности серологических реакций: если один из реагентов связать с такой меткой, то, определив интенсивность излучения образовавшегося комплекса "антigen-антитело", можно было вычислить количество второго реагирующего компонента. В этом случае точность определения всецело зависела от чувствительности метода регистрации интенсивности ионизирующего излучения, генерируемого радионуклидной "меткой", и полностью зависела от технических возможностей (т.е., чувствительности) используемого радиометрического прибора.

Необходимо особо подчеркнуть, что разработанный ими метод количественного анализа удачно сочетал в себе своюственную серологическим реакциям специфичность и характерную для радиометрических исследований высокую чувствительность и точность.

В 1960 г. аналогичный подход для количественного определения в крови тироксина предложил английский исследователь Роберт Экинс, который, предвидя широкие возможности, таящиеся в конкурентном принципе использования "меченых" радионуклидами антигенов, назвал этот метод "сатурационным (насыщающим) анализом". Однако данный термин в отношении радиоизотопных меток не прижился, а в научной литературе закрепилось обозначение RIA.

Использование РИМ, по чувствительности в десятки тысяч раз превосходящего реакцию агглютинации, обусловило настоящую революцию не только в серологии, но и в таких областях, как эндокринология, биохимия и многих других, т.к. обеспечило возможность определятьnano- и даже пикограммовые количества многих антигенов различного происхождения, белков и многих других веществ, обладающих иммунологической активностью или, по крайней мере, свойствами гаптенов.

Однако, несмотря на превосходные аналитические характеристики РИМ, его широкому использованию препятствовало отсутствие эффективных способов отделения образовавшихся иммунных комплексов от свободных (как меченых, так и немеченых) антигенов и антител. Первоначально с этой целью использовались такие сложные и трудоемкие методы, как высокоскоростное центрифугирование, электрофорез, осаждение антигенов и антител различными растворами солей и органических веществ, гель-фильтрация, хроматография и др. К тому же, эти методы зачастую оказывались недостаточно эффективными и не обеспечивали полного отделения иммунных комплексов от непрореагировавших между собой антигенов и антител, остававшихся свободными в среде протекания серологической реакции.

Частично эта проблема была решена посредством "метода двойных (или вторичных)

антител", разработанного Р.Ютигером еще в 1962 г.: используя противовидовые антитела, можно было агрегировать и осаждать присутствующие в растворе иммунные комплексы. Это значительно облегчило их последующее отделение с помощью центрифугирования или гель-фильтрации. Однако, полностью проблема разделения продуктов, образующихся в процессе воспроизведения РИМ, была решена лишь благодаря использованию "иммобилизованных" антигенов и антител, представляющих собой соответствующие иммунологически активные реагенты, тем или иным способом фиксированные на поверхности различных носителей.

Наиболее плодотворным оказался предложенный в 1967 г. К.Кэттом и Дж.Треджером подход, основанный на использовании антигенов и антител, адсорбированных на поверхности пластиковых носителей (пробирок, шариков). Такие "сенсибилизированные" поверхности обретали способность избирательно сорбировать из растворов и жидких смесей соответствующие гомологичные антигены или антитела - в результате последние иммуносорбировались и фиксировались на этих поверхностях, условно называемых "твердой фазой" (отсюда РИМ, основанный на описанном принципе отделения свободных реагентов от иммунных комплексов, получил название "твердофазного" (Solid-phase RIA). Данный подход необычайно упростило процедуру отделения комплексов "антigen-антитело" от свободных иммунных компонентов, так как твердофазная иммуносорбция вместе с последующим промыванием "твердой фазы" (для удаления несвязавшихся антигенов и антител с ее поверхности) уже сами по себе обеспечивали достаточно тонкое и специфичное разделение свободных антигенов и антител от иммунных комплексов, иммобилизованных на поверхности "твердой фазы".

Дальнейшему развитию РИМ в значительной степени способствовала разработка методов связывания антител с радионуклидами. Так, в 1963 г. Ф.Гринвуд и У.Хантер предложили весьма простой, но эффективный хлораминовый метод йодирования пептидов, позволивший вводить радионуклиды йода ($I-131$, $I-125$) в состав самых разнообразных белков и, в том числе, иммуноглобулинов.

В свою очередь, возможность "метить" антитела позволила Л.Майслу и К.Холсу в 1968 г. разработать вариант РИМ, в котором вместо меченого антигена использовались "меченные" антитела, что значительно расширило аналитические возможности метода и, главное, позволило, наряду с принципом конкуренции, использовать и весьма плодотворный принцип последовательного насыщения детерминантных групп антигенов и активных центров антител соответствующими серологически активными компонентами и последующей регистрации радиоактивности сформированного иммунного комплекса.

При этом, степень связывания меченых антител определяемым антигеном прямо отражала его количество и могла быть непосредственно определена, исходя из радиоактивности комплекса "антigen-антитело". На основании этого авторы назвали такой вариант РИМ - immunoradiometric assay (IRMA) или "иммунорадиометрический анализ". А поскольку образующийся при постановке IRMA иммунный комплекс мог иметь сложную структуру наподобие многослойного "сэндвича", такой подход существенно расширил конструктивные возможности проводимого иммуноанализа, причем, при необходимости одна и та же тест-система могла совмещать в себе реализацию как конкретного, так и насыщающего вариантов проведения анализа.

Менее чем за 10 лет РИМ произвел настоящий переворот в области не только серологической диагностики, но и биологического иммуноанализа. Так, благодаря РИМ, удалось резко повысить надежность и чувствительность серологической диагностики целого ряда инфекционных, и прежде всего, вирусных заболеваний. С другой стороны, в качестве высокочувствительного метода количественного анализа РИМ оказался не только пригодным, но и весьма удобным для определения в крови и других биожидкостях разнообразных биологически активных веществ и даже некоторых лекарственных препаратов.

Уже в самом начале 70-х гг. появились первые коммерческие наборы (kits) для постановки РИМ как метода серологической диагностики: американская компания "Abbott" на основе полистироловых шариков с адсорбированными на них антителами к "австралийскому" антигену (HBsAg) изготовила набор "AusRIA", предназначенный для лабораторной диагностики вирусного гепатита В, а также коммерческие наборы для определения в крови концентрации раково-эмбрионального антигена, альфа-фетопротеина и пептидных гормонов.

В дальнейшем ассортимент таких наборов быстро увеличился, что ознаменовало начало повсеместного внедрения таких наборов в клинико-диагностическую практику, в частности, для определения присутствия в растворах и суспензиях разнообразных антигенов и антител и высокоточного определения их концентрации. Более того, появление таких наборов позволило не только упростить ранее существовавшие весьма трудоемкие и недостаточно точные методики определения многих веществ на основе их биологической активности, но и открыло возможности количественно определять концентрацию веществ, для которых ранее не существовало способов определения.

В заключение, необходимо особо подчеркнуть, что появление РИМ в арсенале иммunoсерологических методов, помимо утилитарно-

го, имело и весьма важное общетеоретическое и методологическое значение. В частности, основные принципы использования "меченых" радионуклидами антител и антигенов в дальнейшем легли в основу целого семейства новых высокочувствительных иммунохимических тестов, основанных на использовании в качестве меток для антител и антигенов веществ и объектов с определенными физическими, химическими или биологическими свойствами, благодаря которым осуществляется идентификация факта серологического взаимодействия. В качестве таких меток в разное время было предложено использовать вещества, рассеивающие электроны, свободнорадикальные соединения, хемолюминесцентные вещества, а также физиологически и фармакологически активные вещества, и в первую очередь, ферменты и их простетические группы и др.

Все эти методы, несмотря на различную природу меток, были основаны на едином принципе постепенного насыщения определяемой биосубстанцией (называемой свободным лигандром) агента, связанного с соответствующей меткой (меченный лиганд). В связи с этим, данная группа методов в литературе была объединена под общим названием методов "лигандного иммуноанализа" (ligand-binding assays).

Один из таких методов - твердофазный иммуноферментный метод (ИФМ) - полностью вытеснил РИМ из широкой лабораторной практики и сегодня повсеместно применяется не только в серологической диагностике инфекционных и ряда неинфекционных заболеваний, но и в качестве высокочувствительного метода определения десятков биохимических и иммуноактивных субстратов (гормоны, опухолевые маркеры и др.). В равной степени сказанное относится и к другому типу лигандного иммуноанализа - иммунохемолюминесцентному методу, который по основным характеристикам практически не уступает РИМ и ИФМ и все шире применяется в различных диагностических исследованиях. При этом приходится признать, что оба упомянутых метода, обладающих по сравнению с РИМ целиком рядом преимуществ, были созданы на теоретических основах РИМ.

Вот почему, оценивая общенаучное значение создания РИМ, нельзя забывать, что отмеченное за последние почти полвека бурное развитие одной из важных отраслей диагностической медицины - иммунохимического анализа было инициировано не только разработкой РИМ, как такового, но и, главное, созданием на его базе идеологии лигандного иммуноанализа, которая в свое время открыла новые перспективы и горизонты, как оказалось, весьма плодотворного научного поиска в этих областях биологии и медицины.

С.М.Мамедова, М.К.Мамедов