

Из групп эссенциально макро- и микроэлементов трудно выделить какие-либо, имеющие приоритет перед другими, поскольку все они взаимосвязаны и дефицит одних или дисбаланс при их поступлении в организм может сказаться на формировании физиологических процессов в организме, а при грубых нарушениях – к развитию заболеваний (эндемический зоб, кариес, флюороз, железодефицитные анемии, рахит, проявления остеопороза и др.).

Применение препаратов из группы адаптогенов общего действия сопровождается повышением обменных процессов, уровня иммунной защиты, что особенно важно в условиях хронического действия неблагоприятных экологических факторов, большинство из которых способствует формированию состояния неспецифически сниженной сопротивляемости организма. Адаптогенными свойствами обладают дибазол, препараты жень-шеня, элеутерококка, лимонника, мумие, и др., выпускаемые российскими и зарубежными производителями.

Препараты, стимулирующие иммунную систему, используются, как правило, в целях медико-экологической защиты в комплексе с другими вышеназванными средствами и обязательно при соответствующих назначениях врача. Как правило, используются средства, обладающие мягким эффектом действия неспецифической иммуностимуляции. Наиболее часто используемыми средствами для целей медико-экологической защиты являются дибазол, левомизол, нагипол и др.

Специальные средства, содействующие коррекции и устойчивости организма, подбираются с учетом исходного состояния здоровья, отягощенности по той или иной патологии. К этой группе ПАЭТС относятся "продвинутые" витаминно-минеральные комплексы (тонавит-Ф, бэплюс-Ц, церебрин, центрум, макровит, дуовит и др.), фитосборы и фитосинтезированные продукты (пластофарм, фукоидан и др.).

Обилие похожих друг на друга профилактических средств создает определенные трудности при их выборе в конкретных экологических условиях. Для правильного выбора необходимых ПАЭТС нужна специальная подготовка. Учебно-методическую помощь в этих и других вопросах медико-экологической реабилитации населения может оказать ГНИЦ профилактической медицины МЗ РФ.

ОПТИМИЗАЦИЯ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ В МНОГОПРОФИЛЬНОМ КЛИНИЧЕСКОМ УЧРЕЖДЕНИИ

К.И. Савицкая, Ю.Б. Аваш, Г.А. Оноприенко, В.И. Шумский
МОНИКИ

В последнюю четверть века в нашей стране и за рубежом широкое распространение получили воспалительные процессы различной локализации, вызванные условно-патогенными бактериями (УПБ). Практические врачи встречаются с известными нозологиче-

скими формами заболеваний, например, пневмонией, причиной которых является неизвестный ранее возбудитель (легионелла); выясняется, что язвенная болезнь желудка типа В, считавшаяся всегда результатом стрессорных ситуаций, в развивающихся странах в 80-100% случаев обусловлена хеликобактером. Более того, кишечные дисфункции, вызванные ассоциациями многочисленных представителей УПБ, даже опытный инфекционист зачастую не отличает от заболеваний, этиологическим агентом которых являются общепризнанные возбудители (ЭПКП, шигеллы, сальмонеллы). Сходная ситуация наблюдается с подозрением на наличие дифтерии у онкологических больных, у которых микробиологи со слизистой зева, как правило, выделяют не коринебактерию дифтерии, а дрожжеподобные грибы.

Несмотря на мощный прессинг антибактериальных препаратов, используемых в целях терапии больных с воспалительными процессами, и как результат их зачастую нерационального применения, возрастает количество постоперационных и других осложнений, получивших название внутрибольничной (госпитальной, нозокомиальной) инфекции. По определению, принятому Всемирной Организацией Здравоохранения, это – любое клинически распознаваемое инфекционное заболевание, поражающее больных в результате обращения за медицинской помощью, а также заболевания медицинских работников, связанные с выполнением ими профессионального долга.

Обращает на себя внимание и тот факт, что подавляющее большинство пациентов, у которых возникают заболевания и осложнения, обусловленные УПБ, – люди со сниженными защитными силами организма, т.е., по общепринятому определению, с нарушенным иммунитетом, или, что более соответствует реальности и более точно, – с нарушениями в системе антиинфекционной резистентности (САИР).

Совершенно очевидно, что в сложившейся ситуации должно существовать научное направление в микробиологии, объединившее изучение инфекционных заболеваний, обусловленных общепризнанными инфекционными агентами (сальмонелла, шигелла, ЭПКП, менингококк, коринебактерия дифтерии и др.), и воспалительных процессов любой локализации, вызванных многочисленными представителями УПБ (стафилококки, синегнойная палочка, энтерококки, дрожжеподобные и плесневые грибы, анаэробы и др.). Для его развития и совершенствования в качестве самостоятельного раздела научных исследований, а также для совершенствования микробиологической службы в ЛПУ необходимо было предложить новую идеологию, основным результатом практической реализации которой должна быть концентрация всех усилий на помощи клиницисту в лечении больных. Таким объединяющим фактором, как у нас в стране, так и зарубежом, явилось создание лабораторий клинической микробиологии, характеризующихся не местом их расположения (на базе клинических НИИ, ЛПУ) и административного подчинения, а решением указанной выше задачи.

Как следует из изложенного выше, практика здравоохранения потребовала реорганизации и совершенствования бактериологической службы в клинических (инфекционных) НИИ и ЛПУ. Это оказалось задачей, сложности выполнения которой, по нашему мнению, определялись рядом объективных и субъективных причин.

К объективным причинам относятся: недостатки в общей подготовке медицинских кадров, когда микробиология изучается в медицинских ВУЗах только на 3-м курсе, далее – развившееся в последнее время постдипломное образование для достаточно узкого контингента специалистов (микробиологов для работы в клинике не готовят вообще); наблюдавшаяся в течение многих лет оторванность академической микробиологической науки не только от практического здравоохранения, но и от прикладных исследований, проводимых в клинических научно-исследовательских институтах и лабораториях; объединение сотрудников лабораторной службы в единый комплекс клинко-диагностической лаборатории (КДЛ) под руководством Главного лаборанта, как правило, – специалиста-биохимика, реже – специалиста по клинической диагностике, что наблюдается на всех уровнях от Министерства здравоохранения до ЛПУ, имеющих очень приблизительное представление о микробиологии вообще и о нуждах таких лабораторий, в частности; важны также сроки получения результатов исследования в клинике: требования "Cito" для работающих классическими микробиологическими методами, нереальны, т.к. многие микроорганизмы только растут в специфических условиях не менее 72 часов, а далее требуется время на идентификацию и определение чувствительности к антибиотикам, что в целом составляет 3-5 суток для аэробов и 7-8 – для анаэробов.

Субъективные причины во многом определяются перечисленными выше объективными, среди которых главная – уровень общей подготовки медицинских кадров. Многие клиницисты не знают, какие задачи поставить перед микробиологами и что можно получить от таких лабораторий. Существенную роль играет также пассивность сотрудников микробиологических лабораторий, которые зачастую практически не общаются с лечащими врачами в плане трактовки полученных результатов с учетом имеющихся клинических наблюдений. Большое значение по-прежнему отводится только общепризнанным возбудителям инфекционных заболеваний (ЭПКП, сальмонеллы, дизентерия, дифтерия, менингит и т.д.), где требуются микробиологическое и серологическое подтверждения диагноза, и санитарно-бактериологическим исследованиям в стационаре по Приказу №720, за которыми кроются взаимоотношения с ГСЭН.

Несмотря на это, в 1989 году мы предложили отсутствовавшее до этого времени определение клинической микробиологии, явившееся идеологическим фундаментом для профильных лабораторий, структура которых была тогда же определена и реализована в МОНИКИ.

Клиническая микробиология – наука (раздел медицинской микробиологии), изучающая взаимоотношения, складывающиеся между макро- и микроорганизмами в норме, при патологии, в динамике патологического процесса с учетом проводимой терапии до констатации клиницистом состояния клинического и/или полного выздоровления.

Из определения следует, что основой клинической микробиологии является постоянная, тесная связь между сотрудниками лаборатории и лечащими врачами.

В задачи сотрудников таких лабораторий входят: изучение системы антиинфекционной резистентности в ее микробиологическом (барьерном) и иммунологическом (защитном) аспектах у здоровых и больных воспалительными процессами; определение возбудителя (возбудителей) заболевания с особым вниманием к госпитальным штаммам (у стационарных больных); расшифровка иммуномикробиологических звеньев патогенеза воспалительных процессов различной локализации; объективизация клинической диагностики и результатов терапии таких пациентов. Существеннейшая роль отводится также участию совместно с клиницистом в подборе рациональных методов химио- и иммунотерапии больных на основании данных антибиотикочувствительности УПБ, фармакокинетических и фармакодинамических сведений о препаратах, а также материалов о состоянии факторов иммунологического аспекта САИР.

В полном объеме эти задачи могут решаться в условиях клинических НИИ. Для практических лабораторий ЛПУ вполне достаточно решения вопросов объективизации клинического диагноза воспалительного процесса конкретной локализации; своевременной передачи в клинику четких данных о чувствительности возбудителя (возбудителей) к антибактериальным препаратам с обязательным учетом тех, которые уже применяются для лечения больного; консультации лечащего врача (лично или по телефону) о возможных изменениях чувствительности и смене микрофлоры очага воспаления.

Совершенно очевидно, что в штатное расписание лабораторий клинической микробиологии целесообразно включать врачей-лаборантов (бактериологов) и иммуносерологов, а также врачей-лечебников химио- и иммунотерапевтов.

Врачи лаборанты-бактериологи исследуют обсемененность очага воспаления, слизистых верхних дыхательных путей, гениталий, кишечника; проводят контроль за возможным развитием госпитальной инфекции; определяют отношение выделенных микроорганизмов к антибиотикам (метод дисков) и др. антибактериальным препаратам.

При работе с пробами различных видов клинического материала следует иметь в виду, что ликвор, кровь, слеза, слюна, желчь, моча, секрет предстательной железы здорового человека с нормальным состоянием факторов иммунологического аспекта САИР не только являются стерильными жидкостями организма, но и об-

ладают бактерицидными свойствами. Такими же свойствами у здорового человека обладает чисто вымытая кожа. Стерильными полостями организма являются также дыхательные пути, расположенные ниже голосовой щели.

Вместе с тем, в организме абсолютно здорового человека с ненарушенными факторами иммунологического аспекта САИР имеются экологические ниши, обсемененность которых представляет микробиологический аспект системы антиинфекционной резистентности (САИР). Следует иметь в виду, что обе системы (микробиологический и иммуносерологический аспекты) взаимосвязаны и взаимообусловлены, и нарушения в любой из них отражаются изменениями (реакцией) – в другой. В целом нормально функционирующая в организме система антиинфекционной резистентности обеспечивает, как явствует из самого определения, защиту от инфицирующего агента.

Обсемененность различных экологических ниш слизистых оболочек называется микроэкологией. Обсемененность их нормальными (индигенными, аутохтонными) видами определяет нормальную микроэкологию (нормоценоз) слизистых; появление в любой из экониш слизистой дополнительных видов УПБ, отсутствие или снижение концентрации нормальных обитателей определяют дисбактериоз (дисбиоз), т.е. нарушение нормальной микроэкологии (нормоценоза).

Используя результаты микробиологических исследований в комплексе с таковыми, полученными иммуносерологами, мы можем представить собственные данные о нормоценозе слизистых некоторых экониш. В отличие от мнения подавляющего числа ученых в нашей стране и за рубежом, мы считаем нормальными обитателями относительно небольшой спектр видов, входящих в определенную стабильную структурную единицу микробного пейзажа в определенной концентрации. Отличия от других школ клинических микробиологов заключаются в том, что при определении обсемененности слизистых мы анализируем не только перечень видов, но и концентрацию каждого вида и структуру микробного пейзажа, т.е. выделяются ли бактерии в монокультуре или в составе ассоциаций с определенным количеством компонентов. Приводимые ниже данные явились результатом комплексного иммуномикробиологического обследования 35 здоровых детей, не болевших даже ОРВИ, и 235 доноров.

Нормоценоз слизистых передних отделов полости носа определяют монокультуры или двухкомпонентные ассоциации, представленные негемолитическими коагулазонегативными стафилококками (*S. epidermidis*, *S. saprophyticus*), зелеными стрептококками (*S. gr. viridans*), непатогенными нейссериями (*N. flava*, *N. flavescens* и др.), бронхамеллой (*B. cattarhalis*). Концентрация каждого вида не должна превышать 100-1000 КОЕ (колониеобразующих единиц). Слизистая зева в норме обсеменена 2-, 3-, реже 4-компонентными ассоциациями. Они образованы *S.gr.viridans*, *B. cattarhalis*, *N. flava*, *N. flavescens*, т.е. непатогенными нейсериями;

непатогенными коринебактериями. Четвертым компонентом в ассоциации микроорганизмов указанной экониши могут быть коагулазоотрицательные негемолитические стафилококки (*S. epidermidis*, *S. saprophyticus*). Коцентрация каждого вида не должна превышать 1000 КОЕ. Микробный пейзаж фекалий, как отражение обсемененности слизистой толстой кишки, представлен 5-7-компонентными ассоциациями, сформированными кишечной палочкой (*E. coli*) с нормальными ферментативными свойствами, негемолитическими энтерококками (*E. faecalis*, реже *E. faecium*) в концентрации 10^7 - 10^8 КОЕ/гр., а также некоторыми видами лактобактерий (*Lactobacillus lactis*, *acidophilus* и др.), бифидобактерий (*B. bifidum* и др.), пептострептококков (*Peptostreptococcus* spp.) в концентрации 10^8 - 10^9 КОЕ/гр.

Спектр возбудителей воспалительных процессов различной локализации, равно как и госпитальной инфекции, непрерывно расширяется, и в настоящее время возбудителями госпитальной инфекции в неинфекционном стационаре могут быть не только золотистый стафилококк, кишечная и синегнойная палочки, но и коагулазоотрицательные стафилококки (*S. haemolyticus*, *S. epidermidis* и др.), особенно метициллин-резистентные; энтерококки, особенно ванкомицин- и аминогликозидрезистентные; другие энтеробактерии, особенно множественнорезистентные; неферментирующие грамотрицательные палочки (НГОВ); а также дрожжеподобные, плесневые грибы и грамположительные палочки; анаэробы.

Выделение, идентификация и определение отношения к антибиотикам перечисленных УПБ требует дополнительных интеллектуальных (развитие новых технологий в соответствии с новыми видами бактерий) и временных затрат и, что особенно необходимо при закупке любого антибиотика, наличия дисков с этим препаратом. Совместная работа лечащих врачей, микробиологов и больничных эпидемиологов поможет минимизировать частоту постоперационных и других осложнений, ускорить и, соответственно, удешевить процесс терапии больных с воспалительными процессами, вызванными УПБ.

Врачи-лаборанты иммуносерологи анализируют реакцию организма на внедрившийся агент, определяя ряд гуморальных и клеточных факторов иммунологического аспекта САИР.

В лаборатории клинической микробиологии МОНИКИ отобраны серологические методы для подтверждения клинического диагноза наличия инфекционного и воспалительного процессов, обусловленных конкретным возбудителем, а также ряд интегральных иммуносерологических методов для оценки иммунологического аспекта САИР. В систему иммунной защиты входят гуморальные и клеточные факторы. В состав панели гуморальных факторов включено определение наличия в организме антител к сальмонеллам, шигеллам, иерсиниям, стафилококкам, стрептококкам и др. микроорганизмам, к которым выпускаются соответствующие диагностикумы; сюда же включено исследование иммуноглобулинов (M, G, A классов), гемолитического комплемента (CH_{50}), лизоцима (Ly), цир-

кулирующих иммунных комплексов (ЦИК), бактерицидной активности сыворотки (БАС). К клеточным факторам САИР относятся: фагоцитарная функция нейтрофилов в незавершенном и завершенном вариантах со *S.aureus* 209 P и аутоштаммами больного; Т- и В-розеткообразующие лимфоциты (при наличии материальных возможностей – их субпопуляции), естественные киллеры. Известно, что все эти исследования, выполняемые классическими методами, достаточно трудоемки. Вместе с тем, они доступны для воспроизводства в любой практической микробиологической (клинической микробиологии) лаборатории ЛПУ.

Считаем необходимым подчеркнуть, что среди перечисленных факторов имеется 2 интегральных, которые можно считать золотым стандартом в оценке антиинфекционной резистентности организма. Это БАС и фагоцитарная функция нейтрофилов в незавершенном и завершенном вариантах, определяемые с использованием аутоштаммов, полученных из очага воспаления конкретного больного.

В случае БАС – гуморального фактора САИР – это определяется его интегральным характером, так как при взаимодействии с конкретным аутоштаммом в результате реакции учитываются суммарное комплексное действие антибактериальных препаратов, применяемых для терапии конкретного больного, в концентрации, имеющейся в крови на время взятия пробы, а также антител, гемолитического комплемента, лизоцима и др. антибактериальных факторов сыворотки крови.

В случае фагоцитарной функции нейтрофилов – клеточного фактора САИР – это также определяется его интегральным характером, так как оценивается способность нейтрофила – первой линии защиты против бактериальной инвазии – не только к захвату, как в случае с нейтральной частицей латекса, но и к захвату и перевариванию контрольного (*S.aureus* 209 P) штамма живого микроорганизма и, что самое главное, того живого возбудителя, который вызвал и/или поддерживает воспалительный процесс у конкретного больного. При этом учитывается комплекс терапевтических мероприятий, который он (пациент) получает на день взятия пробы крови и материала из очага воспаления, присланного для микробиологического анализа.

Микробиологические и иммуносерологические исследования для получения корректных, подлежащих анализу результатов проводятся в пробах крови в один и тот же день с микробиологическим анализом проб очага воспаления, мазков из носа и зева, фекалий и др. видов материала от больных с воспалительными процессами различной локализации. Сроки исследования: при поступлении больного в стационар до начала терапии, далее – по согласованию с клиницистами. Как правило, сроки повторного анализа зависят от состояния пациента, схем применения антибиотиков, пробиотиков, иммунопрепаратов, операции, физических методов воздействия (УФО, лазер, плазмаферез и др.).

Врачи-лаборанты, занимающиеся иммуносерологическими исследованиями в лабораториях клинической микробиологии, существенно отличаются от таковых, работающих в лабораториях клинической иммунологии, несмотря на использование некоторых одинаковых методик. Отличие состоит в том, что клинические иммунологи, определяя показатели иммунного статуса больного с воспалительным процессом, вызванным бактериальным возбудителем, не имеют данных и не учитывают особенностей природы возбудителя и состояния факторов микробиологического аспекта САИР, т.е. состояния нормоценоза или дисбиоза слизистых, а также влияния антибактериальной и других видов терапии на возбудителя. Значимость последнего фактора особенно велика для трактовки результатов иммунологических исследований, так как по полученным в лаборатории данным можно судить об адекватности проводимой антибактериальной терапии.

При организации лабораторий клинической иммунологии следует также учитывать тот факт, что указанные нами выше золотые стандарты – фагоцитарная активность нейтрофилов в завершенном варианте и бактерицидная активность сыворотки, определяемые с живыми аутоштаммами-возбудителями, могут проводиться только в лабораториях, имеющих разрешение ГСЭН на работу с возбудителями 3-4 групп опасности. Эти исследования невозможно выполнить в лабораториях клинической иммунологии, сотрудники которой имеют право оценивать фагоцитарную функцию нейтрофилов только по способности последних к захвату нейтральной частицы латекса. Вместе с тем, основная функция нейтрофилов в организме обусловлена именно перевариванием, обезвреживанием живого микроорганизма – инфектанта. В целом, по нашему представлению, сотрудники лаборатории клинической иммунологии должны заниматься оценкой иммунологических показателей у онкологических больных (онкомаркеры и др.), трансплантационным иммунитетом (маркеры подбора трансплантатов, оценка состояния больного и т.д.), а также пациентами с аутоиммунными заболеваниями и аллергиями, которые не обусловлены бактериальными агентами.

Врачи химио- и иммунотерапевты – обязательно врач-лечебники по образованию. Только эти сотрудники лаборатории клинической микробиологии имеют право консультировать не только лечащих врачей, но и, по их просьбе (заявке) – больного. В клинику они выходят, имея полную информацию о пациенте с воспалительным процессом, которую можно получить в результате проведенных иммуномикробиологических исследований. Совместно с клиницистами они подбирают рациональные схемы антибактериальной и иммунотерапии больного. В лабораториях, где пока нет штатного химиотерапевта, определение и анализ отношения к антибиотикам возбудителей воспалительного процесса, проведенный врачом-лаборантом, выполняющим микробиологические анализы, используется лечащим врачом для назначения больному адекват-

ной, соответствующей антибиотикограмме, антибактериальной терапии.

Таким образом, сотрудники лаборатории клинической микробиологии не только объективизируют клинический диагноз наличия воспалительного процесса различной локализации и результаты комплекса лечебных мероприятий таких пациентов, но и становятся непосредственными участниками лечебного процесса.

Предложенная структура лабораторий клинической микробиологии в максимальной степени отвечает огромному объему работы и значимости задач, выполняемых ее сотрудниками. Естественно, что такое подразделение, являющееся непосредственным участником лечебного процесса, должно быть самостоятельным, выделенным из комплекса КДЛ лечебно-профилактических учреждений.

Постоянный мониторинг данных об антибиотикочувствительности возбудителей воспалительного процесса в конкретном отделении клинического НИИ и ЛПУ в целом, равно как и данные о факторах микробиологического и иммунологического аспектов САИР у больных с определенной нозологической формой заболевания (осложнением), возможны только при наличии компьютеров и соответствующих программ к ним. Стоимость такой обработки данных, используемых в качестве рекомендательной информации при закупке антибиотиков, иммунопрепаратов и пробиотиков, окупается сокращением койко-дня даже для очень тяжелых больных, а также снижением затрат на закупку этих препаратов.

Учитывая изложенные выше задачи и возможности соответствующим образом организованной и структурированной лаборатории клинической микробиологии МОНИКИ, естественно можно поставить вопрос о том, что конкретно было сделано ее сотрудниками для решения поставленных задач при наличии предложенной идеологии.

Проведя комплексные иммуномикробиологические исследования, позволившие охарактеризовать микробиологический и иммунологический аспекты системы антиинфекционной резистентности у здоровых, являющиеся краеугольным камнем для клинических микробиологов, мы перешли к изучению патогенеза воспалительных процессов различной локализации.

Суммарные данные, полученные при обследовании 206 пациентов на пике воспалительного процесса (при обострении хронического), когда следовало ожидать максимальной ответной реакции организма вне зависимости от нозологической формы заболевания, свидетельствовали, что они развиваются при дефиците фагоцитарной функции нейтрофилов (65-70% больных), вызванном нарушениями в системе опсонофагоцитоза, а также на фоне дефектов клеток нейтрофила в отношении их бактерицидности. Отмечены снижение удельного веса Т- и В-лимфоцитов (около 70% и около 50% больных, соответственно) и способности В-клеток к выработке иммуноглобулинов – антител у 60% пациентов.

Следовательно, воспалительный процесс, вызванный представителями условно-патогенной микрофлоры, развивается там и то-

гда, где и когда наблюдаются нарушения в системе антиинфекционной резистентности (САИР), особенно в её иммунологическом аспекте, а подавляющее большинство больных с наличием воспалительного процесса являются иммунокомпromетированными.

Ниже приводим результаты изучения иммуномикробиологических **особенностей патогенеза** воспалительных процессов различной локализации.

1. При изучении заболеваний легких (совместно с профессором Л.М. Рашалем и канд. мед. наук Е.В. Мельниковой) было установлено, что острые бактериальные поствирусные пневмонии у детей раннего возраста возникают на фоне недостаточной фагоцитарной активности нейтрофилов (количество фагоцитирующих нейтрофилов составляло 5-8%), Т- и В- лимфоцитов, моно- или сочетанной недостаточности гуморальных факторов иммунологического аспекта САИР (Ig: A, M, G; CH₅₀) и были обусловлены УПБ, определявшими частичный или полный сочетанный дисбактериоз верхних дыхательных путей (слизистые зева и передних отделов полости носа). При острой пневмонии у половины пациентов наблюдали моно- и у 40% – сочетанный дефицит в гуморальных факторах защиты; частичный сочетанный дисбиоз в этой группе выявлен у половины обследованных, полный – у 20%. При острой гнойно-деструктивной пневмонии с последующим летальным исходом у всех детей обнаружили сочетанный дефицит гуморальных факторов защиты; частичный сочетанный дисбактериоз слизистых верхних дыхательных путей определяли в 17,8% случаев, полный – в 81,2%.

Следовательно, микробиологический и иммунологический аспекты САИР при заболеваниях легких являются отражением друг друга.

Было также установлено, что возникновение различных форм острой пневмонии определяется единственным бактериальным агентом – этиологическим фактором; в случае смены микрофлоры очага воспаления в течение патологического процесса могут наблюдаться полимикробные (ассоциативные) варианты заболевания. Структура микробиологических вариантов острой пневмонии (монокультуры, ассоциации и их компонентность) зависит от состояния САИР и характера комплекса терапевтических мероприятий, особенно антибактериальной терапии, а отражается в динамике иммуноглобулинов.

Ведущими в этиологии острой пневмонии являлись в данном случае стафилококки (*S.aureus* и коагулазонегативный *S.epidermidis*), стрептококки, синегнойная палочка (госпитальный штамм) и другие УПБ, определявшие частичный или полный дисбиозы верхних дыхательных путей. Изучение механизма действия *Staphylococcus* spp. и *P.aeruginosa* in vitro на культуру альвеолярной ткани легкого позволило установить, что максимальный ингибирующий эффект на субстрат в равной мере оказывают оба вида стафилококков, обладающих лецитиназной и фосфатазной активностями. Для синегнойной палочки более актуальны протеолити-

ческие ферменты, в том числе термолабильная и термостабильная ДНКаза.

Таким образом, воспалительные процессы в легких определяются моно- или сочетанными нарушениями в иммунологическом (клеточные и гуморальные факторы) и микробиологическом (полный или частичный сочетанный дисбактериоз верхних дыхательных путей) аспектах САИР и являются результатом дисфункции (нарушений) в системе липидного (стафилококки) и/или протеолитического (синегнойная палочка) обменов сурфактанта альвеол.

2. *Заболевания желудочно-кишечного тракта, кроме пациентов с болезнью Крона и язвами желудка и двенадцатиперстной кишки (совместно с профессором А.Р.Златкиной).*

Многолетние комплексные клинко-иммуномикробиологические исследования больных (186 чел.), проведенные на пике клинических проявлений заболевания, не выявили сдвига влево в формуле крови. О наличии воспалительного процесса свидетельствовала только повышенная СОЭ, являющаяся отражением отношения глобулинов к альбуминам.

Анализ факторов иммунологического аспекта системы антиинфекционной резистентности позволил установить повышенный уровень антител к ряду условно-патогенных бактерий. Вместе с тем, результаты в IgM и IgG практически не отличались от данных для здоровых, а уровень IgA был существенно повышен. Последнее, по нашим наблюдениям, является реакцией организма на наличие органного поражения, а лечащие врачи отмечали у подавляющего числа обследованных мальабсорбцию второй-третьей степени.

Отмечено, что при увеличении активности нейтрофилов-фагоцитов в незавершенном варианте существенно страдает их переваривающая способность, о чем свидетельствуют отрицательные значения индекса завершенности фагоцитоза. Показано увеличение удельного веса В- лимфоцитов.

Следовательно, наличие воспалительного процесса с определенностью отражали только факторы иммунологического аспекта САИР.

Анализ микробиологического аспекта САИР у тех же пациентов выявил снижение удельного веса и концентрации нормальных обитателей, особенно пептострептококков, бифидо- и лактобактерий; существенное возрастание частоты встречаемости и концентрации бактериоидов и вейлонелл, а также факультативно-анаэробных энтеробактерий, стафилококков и дрожжеподобных грибов рода Кандида.

Таким образом, у обследованных мы наблюдали явные проявления дисбактериоза слизистой толстой кишки.

В целом дисбактериоз кишечника является воспалительным процессом, вызванным условно-патогенными бактериями, на фоне нарушений в факторах иммунологического аспекта системы антиинфекционной резистентности организма.

3. Воспалительные заболевания костей и суставов – остеомиелит (совместно с чл.-корр. РАМН Г.А. Оноприенко).

Сложности изучения этой патологии вызваны наличием у больных двух взаимопроникающих, обуславливающих течение заболевания процессов: нарушение, а после оперативного вмешательства восстановление целостности костной ткани и воспалительный процесс, вызванный условно-патогенными бактериями. Восстановление целостности костной ткани, как известно, определяется состоянием минерального обмена в организме в целом. Мы ни в малейшей степени не стоим на позициях отрицания результатов многолетних фундаментальных исследований эндокринологов, нашедших широкое практическое применение. Вместе с тем, в собственной общепатологической концепции остеогенеза, опубликованной в 1990 г., ключевую роль в формировании костной ткани мы отделили недостаточно изученному до настоящего времени аспекту – процессу всасывания Ca_2HPO_4 из желудочно-кишечного тракта, который в существенной мере регулируется определенными видами микроорганизмов с известными биохимическими характеристиками. В формировании полноценного гидроксиапатита – основы костной ткани – мы выделили роль церуллоплазмина и трансферрина в сыворотке крови. В последнем компоненте мы учитывали значение сидерофоров, с помощью которых многие условно-патогенные бактерии конкурируют с макроорганизмом за усвоение железа.

У больных с остеомиелитом установлены существенные нарушения в микроэкологии слизистой толстой кишки, т.е. в микробиологическом аспекте системы антиинфекционной резистентности (САИР). Они проявились в недостатке (чаще) или избытке (реже) содержания полноценной кишечной палочки, наличии её гемолизирующих форм, а также гемолизирующих форм других грамотрицательных УПБ, определяющих, помимо разложения гемоглобина при их транслокации через слизистую в кровоток, нарушение целостности слизистой оболочки этой экологической ниши. Очень важной находкой в этих исследованиях явилось отсутствие или существенное снижение лактобактерий в фекалиях у больных с длительно текущим остеомиелитом. Контрольные исследования микроэкологии слизистой толстой кишки у больных с нефролитиазом и холелитиазом позволили обнаружить у них отсутствие лактобактерий в 65-70% случаев. В то же время у пациентов с хроническими болезнями кишечника без холелитиаза указанное наблюдали в 18-20% случаев.

Исследования содержания церуллоплазмина, трансферрина и гемоглобина, проведенные у 10 пациентов с хроническим посттравматическим остеомиелитом длинных трубчатых костей, выявили существенное снижение всех изученных показателей.

Таким образом, наличие или отсутствие указанных микроорганизмов в содержимом толстой кишки является маркером изменений, способствующих нарушениям минерального обмена в организме, в частности, в утилизации Ca_2HPO_4 – единственного каль-

циево-фосфорного соединения, участвующего в формировании полноценного гидроксиапатита. С другой стороны, индивидуумы (взрослые, дети), у которых выявлен дисбактериоз слизистой толстой кишки (недостаток или отсутствие лактобактерий), могут являться группой риска формирования конкрементов, например, в моче- и желчевыводящих путях, особенно в случаях попадания в них инфицирующего агента.

При изучении патогенеза воспалительного процесса в костной ткани – второй (как указано выше по перечислению) составляющей остеомиелита – было установлено, что хронический гематогенный и посттравматический остеомиелит (ХПТО) развиваются на фоне недостаточности не только Т-, но и, преимущественно, В-РОК лимфоцитов, определяющих дефицит IgM у подавляющего большинства больных.

Интересные, по нашему мнению, данные были получены в эксперименте *in vivo* (материал не опубликован), свидетельствующие о развитии остеопороза не только больной (острый → хронический посттравматический стафилококковый остеомиелит) конечности собаки, но и здоровой. В последнем случае остеопороз был отсрочен на 2-3 недели, на 10-15% менее выражен и купировался на 1-1,5 месяцев быстрее.

Тождество в значениях показателей факторов иммунологического аспекта САИР и микрофлоры очага воспаления при динамическом наблюдении больных с генерализованным вялотекущим воспалительным процессом (хронический гематогенный остеомиелит) и хроническим посттравматическим остеомиелитом послужило основанием для утверждения, что ХПТО также является типичным примером генерализованной персистирующей инфекции, вызванной условно-патогенными бактериями, то есть вялотекущим сепсисом.

4. *Заболевания мочевыводящих путей (совместно с чл.-корр. РАМН М.Ф.Трапезниковой).*

Пиелонефрит на фоне нефролитиаза. Анализ результатов клинико-иммуномикробиологических исследований таких больных позволил прийти к следующему заключению. При нарушении минерального обмена, определяемого в существенной мере дефектами в процессе всасывания из ЖКТ соединений кальция и фосфора, в немалой степени обусловленного дисбактериозом слизистой толстой кишки; недостаточности фагоцитарной функции нейтрофилов, представленной как сниженной бактерицидностью самого фагоцита, так и недостаточностью показателей, участвующих в процессе опсонофагоцитоза, можно ожидать возникновения нефролитиаза и пиелонефрита при инфицировании условно-патогенными бактериями. Источником инфицирования верхних мочевыводящих путей являются УПБ, определяющие дисбактериоз слизистых урогенитального тракта (восходящий путь), а также УПБ, определяющие дисбактериоз и даже нормоценоз (*E.coli*) слизистой толстой кишки при нарушении её целостности и появлении возможности транслокации микроорганизмов. При наличии физиологических дефектов в

мочевыводящих путях этиологическим агентом воспаления могут быть даже микроорганизмы, характеризующие дисбактериоз слизистой зева, активизированные вирусами гриппа или ОРВИ (нисходящий путь).

Хронический бактериальный простатит развивается на фоне полного сочетанного дисбактериоза слизистых верхних дыхательных путей и толстой кишки; сниженных значений удельного веса Т-РОК лимфоцитов; фагоцитарной функции нейтрофилов. Следовательно, в патогенезе воспалительного процесса в предстательной железе существенное значение имеют нарушения в факторах как микробиологического, так и иммунологического аспектов системы антиинфекционной резистентности (САИР) организма.

5. Инфекционные эндокардиты при врожденных пороках сердца (совместно с профессором В.И. Францевым).

Клинико-иммуномикробиологические исследования позволили установить, что врожденные пороки сердца являются продромом инфекционного эндокардита при наличии нарушений в иммунологическом и микробиологическом аспектах САИР. Первое проявляется в дефиците факторов, участвующих в процессе опсонофагоцитоза нейтрофилов, особенно CH_{50} , как правило, не превышающем 25-30 Ед., и дефиците бактерицидной активности самого нейтрофила; существенно также повышение ЦИК. Нарушения в микробиологическом аспекте САИР характеризуются полным или частичным дисбиозом слизистых верхних дыхательных путей (зев, передние отделы полости носа).

Представленные материалы свидетельствуют о вкладе сотрудников лаборатории клинической микробиологии МОНИКИ, работающих в тесном контакте с клиницистами, в изучение иммуномикробиологического раздела патогенеза воспалительных процессов различной локализации.

Разделом прикладного аспекта исследований, внедренных в практическое здравоохранение и доступных для выполнения в лабораториях ЛПУ, является объективизация клинического диагноза воспалительного процесса на основе знаний о его патогенезе.

1. Пересмотр общепринятых значений диагностического титра 10^5 колониеобразующих единиц (КОЕ).

– Клинический диагноз пиелонефрита, особенно на фоне нефролитиаза или сопутствующих заболеваний (диабет и др.), может быть подтвержден при значении бактериурии, составляющей 100 - 1000 КОЕ/мл., в правильно собранной средней порции мочи.

– Клинический диагноз бактериального простатита может быть подтвержден при наличии в правильно собранной пробе секрета предстательной железы микроорганизмов в концентрации 100 КОЕ/мл.; подтверждение диагноза при исследовании средней порции мочи вместо секрета предстательной железы позволяет подтвердить клинический диагноз в 73% случаев. Вместе с тем, корреляция в обсемененности секрета предстательной железы и эякулята составляет 82%.

- Клинический диагноз холецистита, особенно на фоне холели-тиаза и других сопутствующих заболеваний, подтверждается при обнаружении в пробе порции желчи бактерий в концентрации 100-1000 КОЕ/мл или после дополнительного культивирования в специальных условиях (монокультура УПБ).
- 2. Определение этиологии воспалительного процесса при наличии клинических проявлений заболевания.
- Наличие в содержимом толстой кишки у гастроэнтерологических больных представителей УПБ, особенно обладающих гемолитическими свойствами, а также дрожжеподобных и плесневых грибов, т.е. дисбактериоза (термин микробиологический, используется в клинике только после проведения специальных исследований), позволяет поставить диагноз "воспалительный процесс слизистой ЖКТ", обусловленный ассоциацией (реже – монокультурой) микроорганизмов.
- Наличие на слизистых зева (передних отделов полости носа) у больных с врожденными пороками сердца зеленеющих стрептококков, коагулазопозитивных и коагулазонегативных стафилококков и других УПБ с численностью популяции каждого вида 10000 и более КОЕ, а также дефицит факторов иммунологического аспекта САИР, особенно CH_{50} , и повышенная концентрация ЦИК являются основанием для предоперационного диагноза "инфекционный эндокардит" у 74-80% пациентов. Этиологический агент – УПБ, характеризующие дисбиоз слизистых верхних дыхательных путей.
- При наличии у больного ХПТО следует иметь в виду, что это – вялотекущий сепсис с основным фокусом инфекции в области диагностированного остеомиелита. Этиологическим фактором и микробиологическим вариантом, т.к. возможна смена микрофлоры в течение заболевания, являются микроорганизмы, выделяемые из очага воспаления.
- Этиологическим агентом бактериального простатита являются, преимущественно, монокультуры грамположительных кокков (стафилококки с преобладанием коагулазоотрицательных) и энтерококки.

Объективизация результатов клинической эффективности **терапии** больных с воспалительными процессами. Врачам-исследователям и практикам, работающим в клинике воспалительных процессов, хорошо известно, что максимальный эффект может быть получен в результате терапии, имеющей патогенетическую направленность.

При заболеваниях (осложнениях), вызванных условно-патогенными бактериями (УПБ), макроорганизм (пациент) является условно-постоянной средой обитания для инфектанта. Обе системы (больной – микроорганизм) находятся в этот период времени в непрерывном взаимодействии. Следует постоянно иметь в виду, что характер влияния УПБ на организм, выражающийся ответной реакцией в факторах иммунологического аспекта системы антиинфекционной резистентности (САИР), в существенной мере зависит

от исходного состояния последних. В целом, инфекция, вызванная УПБ, коррелирует с активизацией системы фагоцитоза нейтрофилов, CH_{50} , увеличением активности (может быть также удельного веса) Т- и В- лимфоцитов.

Концентрация иммуноглобулинов (Ig) изменяется соответственно типу первичного (острый процесс, на 4-7-е сутки от появления инфекта – бактериального антигена – резко возрастает IgM) и вторичного (осложненный и хронический процессы, на фоне резко повышенного IgG наблюдаются пики IgM как реакция на смену микрофлоры очага воспаления) иммунного ответов. Исходя из изложенного выше, очевидно, что любое воздействие, специфически направленное непосредственно на микроорганизм (рациональная антибактериальная терапия), опосредованно отразится в реакции факторов иммунологического аспекта САИР; и наоборот, специфическое влияние на факторы иммунологического аспекта САИР (иммуномодуляторы, физические методы воздействия) опосредованно отразится на возбудителе. В учете этого, по нашему мнению, заключается патогенетический подход к терапии воспалительных процессов, обусловленных УПБ.

В результате исследований больных с воспалительными процессами различной локализации (легкие, длинные трубчатые кости, инфекции мочевыводящих путей, инфекционные эндокардиты) было установлено действие антибиотиков (пенициллины, цефалоспорины, макролиды, аминогликозиды, фторхинолоны) на элиминацию, персистенцию и смену микрофлоры в очаге воспаления и, соответственно, на динамику факторов микробиологического и иммунологического аспектов САИР. Отрицательного влияния перечисленных групп антибиотиков на иммунологический аспект САИР не обнаружено.

Более того, было показано стимулирующее действие макролидов (эритромицин, диритромицин-денбак, тазоцин-пиперациллин/тазобактам) на фагоцитарную функцию нейтрофилов. Снижение уровня Ig, CH_{50} , фагоцитоза нейтрофилов, а также удельного веса Т- и В-РОК лимфоцитов отмечали только в случае рациональной антибактериальной терапии и существенного клинического улучшения состояния больного. Совершенно очевидно, что это явилось ответной реакцией организма на препараты, приводящие к уничтожению (элиминации) возбудителя, то есть это происходило в случаях применения антибиотиков в соответствии с антибиотикограммой инфекта. Естественно, что при полной его элиминации из организма факторы иммунологического аспекта САИР будут снижены до индивидуальной нормы пациента. По этой причине информация об увеличении значений Ig (M,G,A) к выписке больного из стационара является скорее свидетельством хронизации процесса или реакцией на госпитальную инфекцию, а не признаком выздоровления.

Интересные, по нашему мнению, данные были получены при оценке влияния пробиотиков (лактобактерина, бифидумбактерина) на микробиологию содержимого толстой кишки и иммунологический

аспект САИР. Элиминации УПБ, определяющих дисбиоз указанной экониши, после лечения указанными препаратами обнаружить не удалось. Существенное клиническое улучшение состояния больных мы объяснили в случае лактобактерина ответной реакцией САИР на чужеродный бактериальный антиген (*Lactobacillus plantarum*). Следовательно, использование лактобактерина является пероральной иммунизацией.

Иммуномикробиологические исследования больных, в комплекс терапии которых входило оперативное вмешательство (остеомиелит длинных трубчатых костей, нефролитиаз, врожденный порок сердца), не выявили отрицательного влияния операции на изученные факторы иммунологического аспекта САИР. Более того, на 1-3-и сутки после операции обнаружено резкое увеличение количества нейтрофилов в крови больных, а в случаях наличия послеоперационных осложнений с 5-7-х суток отмечено увеличение факторов иммунологического аспекта САИР в ответ на бактериальный антиген, обусловивший осложнение.

Таким образом, сотрудники лаборатории клинической микробиологии (школа клинических микробиологов МОНИКИ) при тесной связи с клиницистами и их постоянной помощи смогли внести определенный вклад в изучение воспалительных процессов различной локализации. Это оказалось возможным при использовании оригинальной трактовки результатов клинимокробиологических исследований, а также выбора методов определения интегральных показателей, доступных для выполнения в практических лабораториях ЛПУ.

Вместе с тем, на современном уровне знаний дальнейшее развитие науки анализа взаимоотношений, складывающихся между макро- и микроорганизмами, а также вклад в практическое здравоохранение, настоятельно требуют:

- внедрения новых технологий, результаты которых могут быть использованы как для более эффективной помощи клиницистам в лечении больных, так и для научных исследований;
- более тесного контакта с лечащими врачами и врачами-исследователями с целью передачи им как теоретических основ клинической микробиологии, так и методов трактовки полученных результатов во благо больному;
- дальнейшей разработки теоретических основ самой клинической микробиологии и методологических приемов анализа клинического материала и возбудителей;
- подготовки кадров (врачи-лаборанты и врачи-лечебники для работы в лаборатории) с мировоззрением, формируемым в соответствии с требованиями к специалистам, предъявляемыми школой клинических микробиологов МОНИКИ.

