

**Журнал «Эфферентная терапия»
рекомендована ВАК Министерства образования РФ
для публикаций результатов диссертаций
на соискание ученой степени доктора медицинских наук**

Решение Высшей Аттестационной Комиссии
Министерства образования РФ
от 17.10.2001 г.

Эфферентная Терапия

ТОМ 11
2005 1

*Международная ассоциация специалистов
по эфферентным и физико-химическим методам лечения в медицине
Санкт-Петербургская медицинская академия
последипломного образования
Комитет по здравоохранению администрации Санкт-Петербурга*

Главный редактор
Н.А.Беляков
(Санкт-Петербург)

Заместители главного редактора
К.Я.Гуревич *В.А.Михайлович*
(Санкт-Петербург) (Санкт-Петербург)

Почетный президент журнала
Ю.М.Лопухин
(Москва)

Редколлегия журнала

<i>В.В.Банин</i> (Москва)	<i>Г.Ю.Левин</i> (Н.Новгород)
<i>А.Н.Бельских</i> (Санкт-Петербург)	<i>Е.А.Лужников</i> (Москва)
<i>Ю.А.Владимиров</i> (Москва)	<i>А.Г.Мирошниченко</i> (Санкт-Петербург)
<i>В.А.Воинов</i> (Санкт-Петербург)	<i>С.В.Михайловский</i> (Киев, Брайтон)
<i>В.И.Горбачёв</i> (Иркутск)	<i>В.А.Остапенко</i> (Минск)
<i>А.Ю.Дубикайтис</i> (Санкт-Петербург)	<i>Э.А.Петросян</i> (Краснодар)
<i>А.М.Есаян</i> (Санкт-Петербург)	<i>В.И.Сергиенко</i> (Москва)
<i>Н.Т.Картель</i> (Киев)	<i>В.В.Стрелко</i> (Киев)
<i>А.Л.Костюченко</i> (Санкт-Петербург)	<i>Л.С.Файнблат</i> (Киев)
<i>А.П.Щербо</i> (Санкт-Петербург)	

Ответственный секретарь
И.Н.Журавлева

С.М.Абдурахимов

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ БИОЛОГИЧЕСКИХ ЖИДКОСТЕЙ ЧЕЛОВЕКА: МЕТОДОЛОГИЯ И КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ <i>Н.А.Беляков, С.Г.Семеско</i>	5	ANTIOXIDANT ACTIVITY OF HUMAN BIOLOGICAL FLUIDS: METHODOLOGY AND CLINICAL VALUE <i>N.A.Belyakov, S.G.Semesko</i>
СИСТЕМА ИНТЕРФЕРОНА ПРИ НЕКОТОРЫХ ИМУНОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ <i>В.И.Симаненков, В.И.Мазуров, К.В.Раймиев, В.С.Немировский, Т.В.Спиридонова</i>	22	INTERFERON SYSTEM UNDER SOME IMMUNO-INFLAMMATION DISEASES <i>V.I.Simanenkov, V.I.Mazurov, K.V.Raimuev, V.S.Nemirovsky, T.V.Spiridonova</i>
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПЕРОРАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ НЕЙТРАЛЬНОГО АНОЛИТА ДЛЯ ПОВЫШЕНИЯ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ОРГАНИЗМА К ЭКЗОТОКСИНАМ <i>А.Р.Гутникова, Б.А.Саидханов, К.А.Махмудов, Г.Ф.Ишанкулова, А.Х.Касимов</i>	30	EXPERIMENTAL PROVE OF POSSIBILITY OF PERORAL USING OF NEUTRAL ANOLYTE FOR RAISING RESISTENCY OF ORGANISM TO EXOTOXINS <i>A.R.Gutnikova, B.A.Saidkhanov, K.A.Makhmudov, G.F.Ishankulova, A.Kh.Kasimov</i>
СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ БИОСПЕЦИФИЧЕСКИХ УГЛЕРОДНЫХ ГЕМОСОРБЕНТОВ НА ОСНОВЕ УГЛЕЙ СКН, СКС И КАУ <i>О.Н.Бакалинская, Н.М.Коваль, Н.Т.Картель</i>	33	SYNTHESIS AND INVESTIGATION OF CARBON BIOSPECIFIC HEMOSORBENTS ON THE BASIS OF CARBONS OF SCN, CSC AND KAU TYPE <i>O.N.Bakalinskaya, N.M.Koval, N.T.Kartel</i>
ПРИМЕНЕНИЕ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНОГО ГЕПАРИНА ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ГЕМОСОРБЦИИ У ПАЦИЕНТОВ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ <i>Н.Г.Кручинский, Д.В.Новиков, Н.В.Акулич, А.С.Прокопович, Л.Н.Ковалева, Д.А.Прокопович, В.Л.Хохлова, Е.Н.Америгова, О.Н.Старовойтова</i>	40	APPLICATION OF LOW MOLECULAR HEPARIN IN CARRYING OUT HEMOSORPTION IN PATIENTS OF THERAPEUTIC PROFILE <i>N.G.Kruchinsky, D.V.Novikov, N.V.Akulich, A.S.Prokopovich, V.L.Hohlova, E.N.Amerikova, O.N.Starovoitova</i>
ПЛАЗМАФЕРЕЗ ДОНОРСКОЙ КРОВИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МОДИФИЦИРОВАННОГО ПЛАЗМОФИЛЬТРА ПФМ-800 <i>А.Ю.Соловьёв, Б.Я.Басин, Л.К.Шатаева</i>	45	PLASMAPHERESIS OF DONOR'S BLOOD WITH THE USE OF PLASMOFILTR PFM-800 <i>A.Yu.Solovjov, B.Ya.Basin, L.K.Shatayeva</i>
НАРУЖНОЕ ДРЕНИРОВАНИЕ ГРУДНОГО ПРОТОКА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ОСТРОЙ ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ ОСЛОЖНЕННОМ ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ <i>Р.В.Кадырбаев</i>	49	OUTER DRAINAGE OF THORACIC DUCT IN COMPLEX TREATMENT OF ACUTE HEPATIC FAILURE IN COMPLICATED LIVER CIRRHOSIS <i>R.V.Kadyrbayev</i>
ПРЕПОДАВАНИЕ ОСНОВ ЭФФЕРЕНТНОЙ ТЕРАПИИ СТУДЕНТАМ-МЕДИКАМ <i>Э.А.Петросян, А.А.Сухинин, И.С.Захарченко, А.Э.Погосян, Ю.В.Помещик</i>	55	TEACHING MEDICAL STUDENTS FUNDAMENTALS OF EFFERENT THERAPY <i>E.A.Petrosyan, A.A.Suhinin, I.S.Zaharchenko, A.E.Pogosyan, Yu.V.Pomeshchik</i>
ВЛИЯНИЕ ДИСКРЕТНОГО ПЛАЗМАФЕРЕЗА НА ДИНАМИКУ КОМПЛЕКСНОЙ ОТНОСИТЕЛЬНОЙ ДИЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ ПРОНИЦАЕМОСТИ КРОВИ БЕРЕМЕННЫХ, СТРАДАЮЩИХ ПОЗДНИМ ГЕСТОЗОМ <i>О.О.Телюк, Б.Ф.Хурасев, Е.М.Борзенко, С.И.Рудь</i>	60	INFLUENCE OF PLASMAPHERESIS IN COMPLEX RELATIVE DIELECTRIC BLOOD PENETRABILITY OF PREGNANT WOMEN SUFFERING FROM OF PREGNANCY NEPHROPATHY <i>O.O.Teljuk, B.F.Khurashev, E.M.Borzenko, S.I.Rud</i>
ВНУТРИБОЛЬНИЧНЫЕ ИНФЕКЦИИ В РОДОВОСПОМОГАТЕЛЬНЫХ УЧРЕЖДЕНИЯХ: ЭТИОЛОГИЯ, ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ПРОФИЛАКТИКА (обзор) <i>С.Д.Егоричева, А.В.Авчинников, И.В.Мокроусов, С.Б.Крюковский, В.К.Фомин, Н.В.Литвинова</i>	63	NOSOCOMIAL INFECTIONS IN OBSTETRICS INSTITUTIONS: ETIOLOGY, EPIDEMIOLOGY AND PREVENTION (REVIEW) <i>S.D.Egoricheva, A.V.Avchinnikov, I.V.Mokrousov, S.B.Kryukovskiy, V.K.Fomin, N.V.Litvinova</i>
СОСТОЯНИЕ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ РЕСПУБЛИКИ КАРЕЛИЯ В РАЙОНЕ ЦЕЛЛЮЛОЗНОГО ЗАВОДА «ПИТКЯРАНТА» <i>А.П.Шербо, В.С.Масюк, В.А.Корзун</i>	70	THE CONDITION OF THE IMMUNE SYSTEM OF CHILDREN IN THE REPUBLIC OF KARELIA IN THE VICINITY OF PULPMILL «PITKYARANTA» <i>A.P.Scherbo, V.S.Masyuk, V.A.Korzun</i>
СООБЩЕНИЕ О РАБОТЕ МЕЖДУНАРОДНОЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ «ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ГЕМОКОРРЕКЦИИ В АКУШЕРСТВЕ, ГИНЕКОЛОГИИ И НЕОНАТОЛОГИИ», г. ДОНЕЦК	75	

ГЛУБОКОУВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ, АВТОРЫ И ЧИТАТЕЛИ!

Примите теплые и искренние поздравления от редколлегии журнала с Новым годом.

В 2005 году будут отмечаться несколько юбилеев. Для сотрудников Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования наиболее значимым является 120-летие со дня основания Императорского клинического института Великой княгини Елены Павловны, которое будет отмечаться медицинской общественностью 3 июня с. г.

Нам бы хотелось напомнить, что 10 лет тому назад вышел в свет первый номер медицинского журнала «Эфферентная терапия».

Это событие для организаторов, авторов и читателей, по-видимому, тоже имеет достаточно важное значение, т. к. журнал создан и прошел испытание временем в сложный для России исторический период.

Необходимость организации такого журнала была обусловлена формированием нового направления экспериментальной и клинической медицины, содержанием которого является разработка, изучение и практическое применение различных методов выведения из организма экзогенных и эндогенных токсичных продуктов, метаболитов, клеточных и др. элементов.

Это направление обязано своим возникновением и развитию почетному президенту журнала «Эфферентная терапия» академику РАМН директору института физико-химической медицины профессору Юрию Михайловичу Лопухину, с легкой руки которого предложенный им термин — «эфферентная терапия» — получил всеобщее признание в нашей стране.

С самого начала журнал включал в себя следующие разделы: новые фармакологические и медико-технические средства для эфферентной терапии; медико-биологическое обоснование применения метода; лабораторная и инструментальная оценка его эффективности; технические особенности использования методов эфферентной терапии; результаты применения методов эфферентной терапии при различных заболеваниях; медико-социальные и экономические аспекты применения эфферентной терапии; исто-

рические очерки внедрения методов эфферентной терапии.

За прошедшие годы этот перечень пополнился рубрикой «Медицинская экология», что было обусловлено усилением отрицательного влияния внешней среды на организм человека и необходимостью определения возможностей воздействия на последствия этих влияний методами эфферентной терапии.

Была признана целесообразной публикация методических пособий и рекомендаций, направленных на возможность широкого применения методов эфферентной терапии практическими врачами.

В журнале помещались материалы научных конференций, посвященных итогам и перспективам применения этих методов.

Ряд статей был посвящен юбилейным датам ученых, чьи имена связаны с развитием этого направления медицины, — В.Л.Ваневский, Ю.М.Лопухин, В.А.Остапенко, Б.В.Петровский, С.А.Симбирцев и др.

Таким образом, содержание журнала за истекшие годы значительно расширилось.

Представление об объеме информации, размещенной в журнале за 10 лет, дает следующее обобщение нашей работы.

В журнале помещались редакционные статьи, обзоры, лекции, оригинальные статьи, предварительные сообщения, материалы в помощь практическому врачу, статьи по медицинской экологии, а также информация о юбилеях, некрологи, статьи по истории медицины, рецензии, методические пособия, материалы конференций, корпоративная информация ведущих фирм, занимающихся выпуском аппаратуры для проведения эфферентных методов лечения, отчеты заседаний ассоциации по эфферентным методам лечения, всего 667 публикаций.

Следует отметить, что за этот период сформировался коллектив авторов, которые работают с журналом со дня его основания. Это Н.Т.Картель, Ю.М.Лопухин, М.Я.Малиновский, В.А.Остапенко, Э.А.Петросян, В.И.Сергиенко, А.В.Соломенников и многие другие. Среди авторов жур-

нала — сотрудники многих научно-исследовательских институтов и лечебных учреждений: Института физико-химической медицины (Москва), НИИ экологической и профессиональной патологии (Могилев), Института сорбции и проблем эндокринологии НАН Украины (Киев), НИИ детской гастроэнтерологии (Новгород), НИИ скорой помощи имени Склифосовского (Москва), НИИ экспериментальной и клинической лимфологии (Новосибирск), Научного центра хирургии им. акад. В.Вахидова (Ташкент), Института экологических проблем Севера РАН (Архангельск), Северного медицинского университета, Института высокомолекулярных соединений (СПб.), Государственного научного центра вирусологии и биотехнологии «Вектор», РАО «Биопрепарат» (Москва), Северо-Западного центра гигиены и общественного здоровья, Башкирского ГМУ (Уфа), Кубанской медицинской академии (Краснодар), Иркутского медицинского института, Челябинской ГМА, Новосибирского ГМУ, Пермской ГМА, Донецкого ГМИ, Алтайского ГМУ (Барнаул), ГМА (Ивано-Франковск), Иркутского государственного института усовершенствования врачей, Архангельской медицинской академии, РосМАПО (Москва), Саратовского ГМУ, Омской ГМА, Ташкентского ГМИ, Ярославской ГМА, Мордовского государственного университета (Саранск), НИИ гематологии и трансфузиологии, ВМедА, НИИ

акушерства и гинекологии, СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова, СПбГМА им. акад. И.И.Мечникова, СПбГМПА, Городского центра гемокоррекции (СПб.), НИИ нейрохирургии им. А.Л.Поленова, НИИ скорой помощи им. проф. И.И.Джанелидзе (СПб.), больниц Москвы, Санкт-Петербурга, Омска, Баку, Читы, Белгорода и других городов.

Значение журнала определяется и тем, что он рекомендован Высшей аттестационной комиссией Министерства образования Российской Федерации для публикации результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора медицинских наук.

О популярности журнала свидетельствует его широкое распространение. Он распространяется в библиотеки всех медицинских вузов и научно-исследовательских институтов, по подписке и индивидуальным заказам читателей, на съездах и конференциях по вопросам эфферентной терапии, гемокоррекции, трансфузиологии и нефрологии.

Редколлегия еще раз поздравляет всех авторов и читателей с 10-летним юбилеем журнала и выражает надежду на дальнейшее многолетнее творческое сотрудничество.

10-летие журнала будет отмечаться в рамках 13-го ежегодного международного нефрологического семинара «Белые ночи» 14–17 июня 2005 г. в Санкт-Петербурге.

*От редколлегии журнала «Эфферентная терапия»
член-корреспондент РАМН
заслуженный деятель науки РФ профессор*



Н.А.Беляков

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

УДК 616-092:612.014.462.2

АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ БИОЛОГИЧЕСКИХ ЖИДКОСТЕЙ ЧЕЛОВЕКА: МЕТОДОЛОГИЯ И КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Н.А.Беляков, С.Г.Семеско

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, Россия

ANTIOXIDANT ACTIVITY OF HUMAN BIOLOGICAL FLUIDS: METHODOLOGY AND CLINICAL VALUE

N.A.Belyakov, S.G.Semesko

St.Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies, Russia

© Н.А.Беляков, С.Г.Семеско, 2005 г.

В работе рассмотрены основные методы исследования суммарной антиоксидантной активности различных биологических жидкостей человека, обсуждены проблемы тестирования антиоксидантного статуса и показана клиническая значимость получаемой информации.

The paper discusses the main investigation techniques of combined antioxidant activity of different human biological fluids. Problems of testing antioxidant status are discussed and the clinical value of obtained information has been demonstrated.

Во всех аэробных организмах в процессе их жизнедеятельности постоянно образуются агрессивные свободные радикалы, которые, как стало известно в последние годы, являются необходимыми метаболитами, обеспечивающими протекание многих физиологических реакций [1]. Несмотря на то, что свободнорадикальное окисление непрерывно происходит во всех органах и тканях, оно не приводит к развитию их радикального повреждения, поскольку для каждой биологической структуры характерно поддержание окислительных реакций на стационарном уровне. Эта стационарность в определенной степени достигается за счет функционирования согласованной системы ингибирования свободнорадикального окисления или антиоксидантной системы [2].

Антиоксиданты характеризуются способностью в малых количествах различными путями нейтрализовать свободные радикалы, регулировать субстратный состав окислительных реакций, взаимодействовать с вторичными продуктами или обрывать цепные реакции пероксидации. В широком смысле «антиоксидант» может быть определен как молекула, которая защищает биологическую мишень от окислительного разрушения [1].

Баланс между процессами образования активных форм кислорода, азота и реакциями антиоксидантов является важной гомеостатической константой. Нарушение сбалансированности в системах генерации свободных радикалов и антиоксидантной приводит к развитию окислительного стресса, являющегося типовой патологической реакцией организма [3]. Повышение радикалообразования, главным образом, за счет генерации активных форм кислорода, и снижение антиоксидантной защиты обнаружено при развитии многих заболеваний.

Понимание свободнорадикального аспекта гомеостаза послужило причиной интереса исследователей к оценке содержания антиоксидантов в организме как возможных биомаркеров окислительного повреждения [4]. При этом клиницистов в первую очередь интересовало, какую информацию может дать исследование антиоксидантов в доступных для анализа биологических жидкостях человека при той или иной патологии.

Известно, что биологические жидкости человека содержат антиоксиданты, которые, с одной стороны, предупреждают развитие окислительного стресса, а с другой — могут быть весьма привлекательными объектами для оценки выра-

женности окислительного повреждения. Антиоксидантный состав биологических жидкостей неодинаков, хотя он представлен в основном одними и теми же компонентами организма, только в разных соотношениях.

К группе антиоксидантов относятся три класса веществ [5]:

- Антиоксидантные ферменты:
 - супероксиддисмутаза;
 - каталаза;
 - глутатионпероксидаза.
- Низкомолекулярные антиоксиданты — «ловушки, перехватчики» свободных радикалов:
 - глутатион;
 - токоферол;
 - аскорбиновая кислота;
 - мочевая кислота;
 - каротиноиды;
 - убихинон;
 - билирубин;
 - некоторые аминокислоты (цистеин, метионин, тирозин) и содержащие их белки.
- Хелаторы, которые препятствуют участию ионов металлов с переменной валентностью в образовании свободных радикалов.

Биологические жидкости содержат антиоксиданты с различным механизмом действия — мочевую кислоту, витамин С, билирубин, тиолы — в водной фазе, альфа-токоферол, каротиноиды и флавоноиды — в липидной фазе [6].

Вклад всех компонентов системы антиоксидантной защиты теоретически может быть определен путем измерения активности отдельных составляющих. Однако выполнить это оказалось практически невозможно, с одной стороны, из-за трудоемкости, технической сложности, высокой стоимости анализов, а с другой — из-за синергизма действия различных антиоксидантов [6, 7]. Кроме того, многие биомолекулы, традиционно не рассматриваемые в качестве антиоксидантов, обладают собственной антиоксидантной активностью [6].

В связи с этим на протяжении 25–30 последних лет предпринимаются попытки создания методик для определения суммарной антиокислительной активности (АОА) одновременно всех ингибиторов свободнорадикальных реакций, присутствующих в биологических жидкостях (сыворотке крови, моче, слюне, слезе и др.), гомогенатах тканей, суспензиях мембран, липопротеидов и др. [7].

Для того чтобы охарактеризовать весь гетерогенный пул различных классов антиоксидант-

ных веществ в целом, было введено неспецифическое интегральное понятие, обозначенное в литературе как «общая антиоксидантная емкость». Существует множество синонимов, обозначающих способность веществ (и многокомпонентных сред, какими являются биологические жидкости) ингибировать свободнорадикальные реакции — «антиоксидантный потенциал», «антиоксидантная буферная емкость» и др., среди которых наиболее часто применяется «общая, или суммарная антиоксидантная активность».

Идея измерения АОА весьма привлекательна и, вероятно, имеет определенный смысл, так как позволяет оценить некую интегральную составляющую, характеризующую потенциальную возможность антиоксидантного действия всех компонентов, находящихся в образце, причем не по отдельности, а в совокупности их взаимодействия между собой в сложной биологической системе, учитывая потенциальный синергизм их кооперативного антиоксидантного действия и вклад неизвестных, редко встречающихся или минорных антиоксидантов [5].

Следует помнить не только о многообразии механизмов антиоксидантного действия, но и о том, что роль каждого из антиоксидантов может существенно отличаться при различных способах активации свободнорадикальных процессов. Поэтому выбор адекватных систем оценки АОА имеет первостепенное значение для правильной интерпретации полученных результатов [8]. Определение АОА предполагает не просто детекцию какого-то вещества или нескольких веществ, а выявление «функциональной» антиоксидантной активности, что может быть воспроизведено в подходящей системе, где протекают окислительные реакции. Такое измерение значительно дешевле, быстрее и удобнее идентификации отдельных антиоксидантов, не требует применения сложного оборудования и значительных затрат времени для выполнения исследования [5].

Любая методика определения АОА биологических жидкостей основывается на использовании модельной системы, которая включает в себя, по крайней мере, два компонента: систему генерации свободных радикалов и систему их детектирования. Введение в такую модельную систему «перехватчика» свободных радикалов либо веществ, влияющих на концентрацию или состояние катализаторов, вызовет уменьшение концентрации свободных радикалов, что отразится на параметрах детектирующей системы [7]. Таким образом,

по способности подавлять радикалообразование в такой системе определяют АОА. В этом состоит суть ингибиторного анализа. Его основной принцип — конкуренция между антиоксидантами биологического образца и индикатором за окислитель, точнее, за свободный радикал.

На основе ингибиторного анализа к настоящему времени разработано большое количество методов определения АОА и модельных систем. В зависимости от характера реакции и типа образующихся продуктов в той или иной системе окисления возможны различные приемы оценки ее скорости — спектрофотометрические, флуориметрические, люминометрические, хемилюминесцентные, хроматографические, методики, основанные на регистрации сигналов электронного парамагнитного резонанса [5].

Одной из первых доступных и воспроизводимых модельных систем, примененных для определения АОА сыворотки крови, был тканевой гомогенат (мозга), предложенный Стоксом и соавт. в 1974 г. [7]. Такая модельная система оказалась пригодной для определения вклада железозакисляющих и железосвязывающих компонентов, главным образом церулоплазмينا, трансферрина, альбумина, в общую АОА биологических жидкостей. Другие составляющие общей АОА сыворотки крови (мочевая кислота, альфа-токоферол, аскорбиновая кислота, каротиноиды) на свойства этой системы окисления не влияли.

D.D.Wayne и соавт. в 1985 году описали способ исследования антиоксидантной активности крови (точнее, суммарного пероксил-радикал-связывающего потенциала крови), основанный на генерации пероксильных и алкоксильных радикалов при термоиндуцированной деградации 2',2-азобис-(2-амидинопропан) дигидрохлорида (АБАП). Процесс протекает при температуре 37° С и рН 7,4. Мониторинг реакции окисления осуществлялся с помощью кислородного электрода. Интерпретация результатов проводилась по оценке площади под кривой регистрации кинетики окисления. Основным параметром оценки служил латентный период реакции. Введение в реакционную среду биологической жидкости, содержащей антиоксиданты, приводило к удлинению этого периода, величина которого была пропорциональна АОА образца.

Полученные результаты сравнивали со значениями латентного времени, при добавлении стандартного антиоксиданта, в качестве которого был выбран тролокс (водорастворимый аналог витамина Е) [9]. Взаимодействие плазмы

крови с пероксильными радикалами в водной фазе в основном определяется уратом (35–60%), белками, содержащими SH-группы, в частности альбумином (10–50%) [8]. Токоферол — один из основных антиоксидантов крови, — не вносил существенного вклада в величину латентного периода, по изменениям которого оценивалась антиоксидантная активность [7], его «вклад» в водной фазе составлял 5–10%.

На модели термической декомпозиции липидрастворимых азосоединений была показана высокая антиокислительная активность эндогенных липидных антиоксидантов (альфа-токоферол) по отношению к радикалам пероксильного типа в липидной фазе [8]. Кроме того, пероксильные радикалы, образующиеся при температурной деградации азосоединений, по своей природе не имеют ничего общего со свободными радикалами, образующимися *in vivo*. На основании этих предположений модельная система АБАП является нефизиологичной [7]. Слабым местом этой методики являются сложности, связанные с поддержанием стабильности кислородного электрода.

Для оценки продуктов окисления, связанных с образованием активных форм кислорода, были предложены методики, основанные на АБАП-индуцированном окислении флуорогена 2',7'-дихлордигидрофлуоресцеина диацетата. Продукты окисления в этой модельной системе могут быть зарегистрированы спектрофотометрически и флуориметрически. На практике метод не применяется из-за быстрого окисления 2',7'-дихлордигидрофлуоресцеина [5].

Наиболее популярные из современных методик основаны на подавлении антиоксидантами исследуемого образца образования окрашенных или флуоресцирующих продуктов при окислении хромогенных или флуорогенных субстратов. Особенно следует остановиться на реакциях, наборы для проведения которых коммерциализированы и широко используются в мире. Более того, они в определенном смысле стали эталонными благодаря их хорошей воспроизводимости в любых лабораториях, высокой точности, простоте методики, стандартизируемости.

Среди этих методик весьма популярна реакция, связанная с одноэлектронным окислением стабильного радикала 2,2'-азинобис(3-этилбензтиазолин-6-сульфониевой кислоты) [АБТС], в результате которой образуется стабильный катион-радикал АБТС⁺ зелено-голубого цвета с максимумом поглощения $\lambda=600$ нм [10].

Смысл исследования АОА заключается в ингибировании окисления этого субстрата при инкубации с пероксидазой (метмиоглобин) и оксидазой (пероксид водорода) антиоксидантами биологической жидкости. Увеличение коэффициента абсорбции АБТС+ после фиксированного времени реакции тем ниже, чем больше антиоксидантов присутствует в образце. Большим преимуществом метода является, как уже было отмечено, его высокая стандартизируемость и, соответственно, возможность сравнения данных, полученных исследователями в разных лабораториях [11]. Набор для выполнения метода выпускается фирмой Randox под названием TAS (Total Antioxidant Status).

Другие вариации этой методики используют сходную окислительную систему, но измеряется латентное время реакции или площадь под кривой регистрации кинетики окисления, что лучше отражает суть процесса, нежели регистрация абсорбции в фиксированное время реакции [12]. Используются другие окислители и (или) катализаторы — пероксид водорода и пероксидаза хрена или АБАП.

Недостатком метода является его невысокая репрезентативность в живых системах, так как образующиеся радикалы — феррил-, феррил-оксо-гем, протеиновые радикалы метмиоглобина не часто встречаются в организме [5].

В реальных условиях в любой модельной системе окисления реакции протекают как в прямом, так и в обратном направлениях, индикатор может окисляться в присутствии антиоксидантов [12, 13]. В таких случаях преобладают реакции антиоксиданта с окисленной формой индикатора, а не с самим окислителем. Примером служит окислительная система АБТС. Катион-радикал АБТС+ образует легко редуцирующиеся окисленные продукты [12]. Поэтому необходимо учитывать возможность занижения результатов исследования АОА, что, однако, является «физиологичным», так как схожие процессы являются неотъемлемой частью действия антиоксидантов в организме.

Нужно принимать во внимание, что некоторые вещества, например цианиды, могут ингибировать образование АБТС-катион-радикала. Органические кислоты, особенно оксалат, глиоксилат, малат, редуцируют АБТС+ в АБТС, особенно в присутствии ионов магния [14]. Пероксиды, включая перекись водорода и супероксид, могут реагировать с АБТС+, превращая его обратно в АБТС [14].

Таким образом, при определении антиоксидантов в системе, где присутствуют прооксиданты, возможно получение ложнопозитивных результатов. Но, как отмечает G.Bartosz (2003), в биологических образцах концентрация свободных радикалов невысока, поэтому, в отличие от экспериментальных модельных систем, этот фактор существенно вряд ли может повлиять на общую картину АОА [5].

Иная группа методов оценки АОА основана на регистрации сверхслабого свечения (хемилюминесценции) модельной системы и его угнетения при введении образца биологической жидкости, содержащего антиоксиданты. В исследовании хемилюминесценции биологических объектов, оценки АОА биологических жидкостей при помощи регистрации хемилюминесценции выполнено значительное количество работ академиком Ю.А.Владимировым и его сотрудниками. Было разработано множество хемилюминесцентных методик определения АОА, основанных на окислении люминола, например, ионами металлов переходной валентности, а также с использованием других энхансеров люминесценции (люцигенин, комплекс европий-тетрациклин, C-225 и др.) или модельных систем (суспензии митохондрий, липосом, спиртовой раствор жирной кислоты и др.).

В большинстве из перечисленных методов критерием оценки служили латентная фаза окисления, время индукции реакции или светосумма свечения [2, 15, 16].

Окисление люминола можно вызвать, помимо химических индукторов окисления, фотохимически, облучением его раствора ультрафиолетовыми лучами. При этом люминол переходит в возбужденное состояние, а затем возвращается в основное с испусканием кванта света. Этот метод очень удобен, быстр, хорошо воспроизводим в различных лабораториях. Но его недостатками являются трудности стандартизации дозы облучения, высокий pH среды, не соответствующий физиологическим границам pH биологических жидкостей, и необходимость иметь в наличии специальное оборудование [17].

Вариацией методик, связанных с использованием люминола, является активированная хемилюминесценция, основанная на окислении люминола перборатом, перекисью водорода в реакции, катализируемой пероксидазой хрена, а также добавлением p-йодофенола [18]. В реакциях окисления люминола, так же как и в системе АБТС-АБТС+, часть антиоксидантного потенциала био-

логического образца расходуется на реакцию с радикалами — производными люминола [13].

Широкому применению хемилюминесцентных методов благоприятствует, главным образом, их непревзойденная чувствительность при исследовании быстрых кинетических процессов, связанных с реакциями свободнорадикального окисления [15].

В основе другой группы методов оценки АОА лежит оценка ингибирования антиоксидантом деструкции индикатора окислителем и изменения характеристик его абсорбции или флуоресценции. Примером является окисление каротиноида кроцина АБАПом, сопровождающееся его обесцвечиванием и, соответственно, уменьшением величины абсорбции реакционной среды. Недостатком метода является дороговизна кроцина, который получают из шафрана. Кроме того, при получении кроцина с ним могут коэкстрагироваться другие вещества. Поэтому получаемые в результате анализа АОА данные варьируются от серии к серии препарата и плохо стандартизуемы [19].

Разновидностью ингибиторного анализа является метод определения общей кислород-перехватывающей активности, который основан на окислении альфа-кето-гамма-метиолбутировой кислоты в этилен. Образование этилена контролируется методом газовой хроматографии. В качестве окислителя в реакции часто используют АБАП [20].

АОА биологических жидкостей можно оценивать как показатель емкости поглощения кислородных радикалов. Этот метод основан на уменьшении показателя флуоресценции R-, β -фикоэритрина [21] или аллофикоцианина АБАПом, и, соответственно, снижении величины флуоресценции в присутствии антиоксидантов. Метод дорогой, что ограничивает его применение. Были предложены более дешевые индикаторы — 6-карбоксифлуоресцеин и флуоресцеин [22].

Кроме группы методов ингибиторного анализа, существуют разновидности редукционного анализа, основанного на предположении, что антиоксиданты в эквивалентной концентрации будут уменьшать количество индикаторного вещества, каковым является стабильный радикал, физические показатели которого (снижение величины коэффициента абсорбции) служат критерием оценки АОА биологической жидкости.

Были разработаны различные методы редукционного анализа. В 1950-х годах XX века была

предложена система, где в качестве редуцируемого вещества использовался стабильный радикал 1,1-дифенил-2-пикразил. Радикал имеет максимум абсорбции при длине волны 515 нм. Его также можно определить методом электронного парамагнитного резонанса и зафиксировать снижение резонансного парамагнитного спектра при нейтрализации радикала антиоксидантами. Существенной трудностью применения этого метода является гидрофобность радикала, следовательно, его область применения ограничена только жирорастворимыми антиоксидантами [5, 23].

Широко используемым тестом оценки АОА является метод определения железоредуцирующей активности плазмы крови (FRASC), основанный на колориметрическом измерении редукции 2,4,6-трипиридилтриазина [24].

Популярным методом оценки АОА является использование в качестве редуцируемой субстанции катион-радикала АБТС⁺, который может быть приготовлен окислением АБТС персульфатом натрия, диоксидом магния либо ферментным методом (перекись водорода/пероксидазы хрена) [25]. Катион-радикал АБТС⁺ амфифиллен и, соответственно, может быть использован для оценки как водо-, так и жирорастворимых антиоксидантов.

Для оценки АОА различных веществ необходимо неоднократно регистрировать кинетику реакции. J.P.Rhemrev и соавт. (2000) изучали АОА спермоплазмы и установили, что через 10 с после перемешивания веществ реагируют «быстрые» антиоксиданты, в промежуток времени от 10 с до 300 с — медленные антиоксиданты, которыми оказались в основном тирозин, гипотаурин [26]. Кинетика реакции зависит (при стандартизации температуры и pH) от реагирующего с ним антиоксиданта: одни реагируют быстро, другие — медленно. Так, тиоловые антиоксиданты реагируют очень медленно при низких значениях pH, который имеет место в анализе FRAP [27].

В реакции с АБТС⁺ желательно оценивать коэффициент абсорбции так скоро, как только возможно после перемешивания реактивов — это минимизирует эффект реакции с не тиоловыми остатками белков. АБТС⁺ катион-радикал амфифиллен, поэтому он может определять как водо-, так и жирорастворимые антиоксиданты в биологическом образце. Для большей стабильности радикала могут быть использованы органические растворители, например этанол [23].

Большинство методик определения АОА расчитаны на реакции антиоксидантов в водной фа-

зе. Соответственно, они позволяют определить только антиоксидантную активность водорастворимых веществ. Одной из первых модельных систем для оценки влияния липофильных веществ была система окисления линоленовой кислоты кислородом воздуха [28]. В других методах липофильные компоненты экстрагировали в спиртах, гексане, метаноле и затем определяли влияние экстракта на окисление люминола, индуцированное различными способами [29].

Разработаны системы, позволяющие определять АОА в водной и липидной фазах [30]. G.Aldini и соавт. (2001) [31] предложили метод исследования АОА гидрофильной и гидрофобной фракций биологического образца. Гидрофильной модельной системой служила реакция окисления гидрофильного флюорогена 2',7'-дихлородигидрофлюоресцеина инициатором АБАП. Гидрофобная система состояла из инициатора 2,2'-азобис(4-метокси-2,4-диметилвалеронитрила) и липофильного флюорогена 4,4-дифлюоро-5 (4-фенил-1,3-бутадиенил)-4-бор-3а,4а-диазо-*s*-индацен-3-ундекановой кислоты. Такая система из двух флюорохромов дает мультиволновую флюоресценцию в зеленой и красной областях спектра. При окислении пробы красная флюоресценция снижается, а зеленая возрастает [31]. По разнице между начальной и последующей флюоресценцией реакционной среды, содержащей образец биологической жидкости с антиоксидантами, судят об АОА гидрофильной и липофильной фракций.

Известно, что многокомпонентные биологические среды содержат различные антиоксиданты, обладающие неодинаковыми механизмами действия. В большинстве работ, посвященных оценке АОА биологических образцов, при стандартизации результатов исследования и их последующей оценке в качестве антиоксиданта сравнения использовались «эталонные» препараты — токоферол в липофильных средах и его аналог тролокс — в гидрофильных [26, 32]. Значительно реже в качестве стандарта применялись аскорбиновая или мочева кислоты [2, 33, 34].

Результаты измерений АОА оценивались по отношению к эквивалентной концентрации стандартных антиоксидантов в пересчете на единицу объема или содержание белка в биопробе, т. е. рассчитывались эквивалентные концентрации (тролокс-эквивалент, аскорбатный эквивалент, дефероксамин-эквивалент — для хемилюминесцентных методик, связанных с оценкой хелаторных свойств веществ и др.) антиоксидантной активности.

Полагаем, что такой подход не всегда оправдан. Антиоксиданты, входящие в состав биологического образца, имеют различные механизмы действия, зачастую отличные от механизма антиоксидантного эффекта референтных, или стандартных антиоксидантов. Следовательно, показатель АОА биологической жидкости не должен быть относительной величиной, связанной с одним эталонным антиоксидантом. Кроме того, известные проблемы с выбором наиболее подходящей, адекватной модельной системы, отсутствие «золотого стандарта» в исследованиях антиоксидантной активности говорят о том, что в показателях АОА должен учитываться и обязательно указываться тип модельной системы и характер окислительной реакции, в ней протекающей.

Предложены принципиально иные методы оценки АОА. Одним из них является циклическая вольтамперометрия. Исследуемый образец вводится в камеру с тремя электродами — рабочим (стекловидный углерод), референтным серебряным (Ag/AgCl) и вспомогательным (платина). Рабочий электрод регистрирует окислительный потенциал, который определяется суммой антиоксидантного потенциала всех веществ образца. Однако не все антиоксиданты отдают свои электроны рабочему электроду. Например, тиолы «дают» малый ответ. Этилендиаминтетраацетат вообще не обнаруживает АОА свойств в этом электрохимическом анализе. Кроме того, вольтамперометрия обладает невысокой чувствительностью. Сложностью применения метода является необходимость очистки электрода после каждого измерения (от протеинов и др. веществ, откладывающихся на его поверхности) [25, 35].

Отечественные исследователи С.А.Завьялов и соавт. (1998) предложили разновидность электрохимического анализа с использованием полупроводникового химического сенсора для оценки антиоксидантного потенциала биологических жидкостей [36]. Метод основан на измерении скорости реакции супероксидного анион-радикала с компонентами биологических жидкостей по изменению электрофизических характеристик полупроводника при абсорбции на его поверхности определяемого вещества. Был использован сенсор с полупроводниковой пленкой оксида цинка, нанесенной на кварцевую подложку с платиновыми контактами. При добавлении к раствору, электрохимически обогащенному супероксидным анион-радикалом (время жизни которого в апротонных растворах составляет от 2 до 20 часов), биологических жидкостей (крови,

плазмы крови, мочи), регистрировали резкое увеличение убыли супероксидного радикала. Критерий скорости реакции, приводящей к снижению концентрации супероксидного радикала, был выбран как показатель АОА биологических жидкостей. Для большей методологической строгости правильнее говорить о способе определения антирадикальной активности веществ, так как в системе генерируется только супероксидный радикал. Следовательно, этот метод можно охарактеризовать как способ оценки антисупероксидного потенциала биологических жидкостей.

Помимо сложностей выбора метода исследования, связанных с особенностями модельных систем, зачастую в работах описывается состояние антиоксидантной активности, хотя использованы системы, где генерируется, как правило, только один радикал, и у антиоксидантов нет возможности реализовать все то многообразие функций, которые они проявляют в живых системах. Поэтому необходимо остановиться на характеристиках понятий «антиоксидантная» и «антирадикальная» активность.

В зависимости от характера влияния на свободнорадикальное окисление различают вещества с антиоксидантным и антирадикальным действием.

Антирадикальная активность соединения определяет его способность вступать в реакцию со свободными радикалами. Антиокислительная активность — более сложное понятие. Она оценивается возможностью вещества-антиоксиданта тормозить процесс окисления на различных его стадиях: связывая кислород или снижая его концентрацию; связывая ионы металлов; детоксицируя ключевые виды активных форм кислорода, такие как супероксид и перекись водорода; инактивируя иницирующие цепные реакции свободные радикалы, такие как гидроксил, алкоксил и пероксил; разрушая цепочку, положившую начало перекисному окислению липидов; гася активные формы кислорода.

Таким образом, антиокислительная активность является сложной, интегральной величиной, брутто-характеристикой процесса окисления, скорость которого определяется соотношением скоростей нескольких элементарных реакций. Она не связана с одним каким-нибудь определенным веществом, а отражает свойство системы в целом. Антирадикальная активность определяется скоростью одной элементарной реакции — реакции взаимодействия перекисных радикалов

с природными антиоксидантами. Следовательно, антирадикальная активность характеризует способность соединений реагировать со свободными радикалами, а антиокислительная активность определяет способность этих соединений тормозить процесс окисления в целом [28].

Анализируя суммарную антиоксидантную активность в простых модельных системах, правильнее было бы говорить об антирадикальной активности. С другой стороны, известна нестабильность радикалов кислорода и их способность в сложных системах индуцировать генерацию других свободных радикалов. В водных растворах люминола, помимо супероксидного радикала, образуются и другие активные формы кислорода, в хемилюминесцентных модельных системах можно оценить не только антирадикальную активность, но и способность веществ, например, хелатировать ионы металлов переменной валентности — активаторы перекисного окисления. Кроме того, известно кооперативное, взаимно потенцирующее действие антиоксидантов. С учетом определенных допущений, для характеристики многокомпонентных биологических жидкостей, а также для удобства использования в клинической практике употребляется термин «антиоксидантная активность».

Таким образом, суммарная антиоксидантная активность — не просто сумма активности различных антиоксидантных веществ. Это динамический изменяющийся показатель, определяемый взаимодействием между каждой составляющей. Кооперативный эффект антиоксидантов обеспечивает большую защиту против свободнорадикальной атаки, чем отдельные антиоксиданты [33, 37]. Оценивая содержание отдельных антиоксидантов, нужно иметь в виду, что все из них, правда, в разной мере, способны подвергаться прооксидантной конверсии [38]. Значит, оценка только антиоксидантного профиля может не отражать состояние свободнорадикальных процессов в целом. Хотя определение индивидуальных антиоксидантов должно применяться параллельно с АОА [6].

Как уже было упомянуто, величина АОА в значительной мере зависит от избранного метода ее определения (таблица).

В величине АОА той или иной биологической среды определяющее значение играет состав антиоксидантов (антиоксидантный профиль).

В крови основными веществами, определяющими АОА, являются мочевиная кислота [39] и белки плазмы (тиоловые группы белков) [40].

Таблица

Антиоксидантная активность различных биологических жидкостей человека [5]

Исследуемый материал	Метод	Значение АОА (тролоксывый эквивалент)
Амниотическая жидкость	Деколоризация ABTS+	522±87 мкМ
Спинномозговая жидкость	Окисление бензоата реактивом Фентона	101±24 мкМ
	Люминол/АБАП	259±45 мкМ
Водянистая влага глаза	Окисление бензоата реактивом Фентона	61,3±9,9 мкМ
Перитонеальная жидкость	TAS (Randox)	0.67±0.24 мМ
Слюна	Окисление бензоата реактивом Фентона	839±48 мкМ
	FRAP	59±26 мкМ
Спермоплазма	Активированная хемилюминесценция	1,654±0,121 мМ
	TAS (Randox)	2,2±0,6 мМ
Слез	FRAP	409±162 мкМ
	Окисление бензоата реактивом Фентона	247±17 мкМ
Моча	Окисление бензоата реактивом Фентона	176,5±25,6 мкМ
	FRAP	1,526±0,566 мМ
	Окисление ABTS	1,95±0,29 мМ
Плазма крови	Хемилюминесценция	429±20 мкМ
	TAS (Randox)	830±4 мкМ
	TAS (Randox)	1,60±0,18 мМ
	Люминол/АБАП	1,15±0,14 мМ
	Деколоризация ABTS+	2,70±0,50 мМ
Сыворотка крови	Активированная хемилюминесценция	382±79 мкМ
	TAS (Randox)	1,22±0,11 мМ
	TAS (Randox)	1,73±0,20 мМ
	Окисление бензоата реактивом Фентона	2,04±0,20 мМ

Примечание. ABTS+ — радикал 2,2'-азинобис(3-этилбензтиазолин-6-сульфониевой кислоты); АБАП — 2',2-азобис-(2-амидинопропан) дигидрохлорид; TAS (Randox) — коммерческий набор фирмы «Randox» для определения суммарного антиоксидантного статуса (пояснения в тексте); FRAP — метод определения АОА, «железо-редуцирующая активность плазмы».

В депротеинизированной плазме крови АОА на 99% коррелирует с концентрацией мочевой кислоты [39].

Было показано, что мелатонин, содержащийся в плазме крови в наномолярных и субнаномолярных концентрациях, вносит существенный вклад в АОА плазмы крови. Отмечено также, что концентрации мелатонина и величины АОА плазмы крови у людей до 40 лет подвержены суточным колебаниям, пик которых приходится на 1 час ночи. Помещение здоровых волонтеров в освещенную комнату ночью приводило к снижению АОА плазмы крови и содержания мелатонина [41].

Влияние липофильных антиоксидантов на уровень АОА плазмы крови меньше и осуществляется в основном за счет альфа-токоферола [29] и в меньшей степени — билирубина [42].

В других биологических жидкостях соотношение отдельных антиоксидантов и их вклад в АОА иные. Например, в спермоплазме аскорбиновая кислота вместе с мочевой кислотой составляют около 29% АОА, белки и полифенолы — 57%

и тирозин — около 15% АОА [26]. Мочевая и аскорбиновая кислоты определяют около половины вклада в АОА слезы [34]. АОА мочи обусловлена в основном мочевой кислотой и в значительно меньшей степени — белками [43].

С учетом перечисленных сложностей определения АОА, остается главный вопрос: имеет ли какое-либо клиническое значение исследование АОА биологических жидкостей?

В литературе имеется значительное количество работ, посвященных анализу АОА плазмы или сыворотки крови. АОА плазмы крови определялась многими методами, включая измерение напряжения кислорода при перекисном окислении липидов [9], люминолзависимую хемилюминесценцию [7], измерение степени окисления (обесцвечивания) R-фикоэритрина [44], определение гемолитической резистентности эритроцитов [45], железоредуцирующей активности [24], измерение уровня липидных перекисей [46], деколоризации кроцина [47, 48] и др.

Установлено, что исследовать кровь необходимо сразу же после ее забора. Ключевым факто-

ром при анализе АОА плазмы крови является выбор антикоагулянта, который существенно влияет на показатели АОА. Некоторые из них, например, гепарин, этилендиаминтетраацетат, сами обладают АОА [49]. Чтобы исключить подобные влияния, исследуют сыворотку крови, показатели АОА которой отличаются от АОА плазмы крови. В сыворотке крови некоторые авторы отмечали повышение АОА, как полагают, связанное с выбросом антиоксидантов, содержащихся в тромбоцитах [50].

Плазма крови женщин обладает меньшей (на 23%) АОА, чем плазма крови мужчин. Гендерные различия могут быть частично объяснены различным содержанием мочевой кислоты в плазме [51, 52]. У женщин АОА плазмы крови прогрессивно увеличивается с возрастом от $0,99 \pm 0,04$ мМ в группе моложе 34 лет до $1,29 \pm 0,04$ мМ в группе старше 74 лет. У мужчин АОА в группе до 34 лет составляла $1,29 \pm 0,08$ мМ, в группе 51–74 года — $1,30 \pm 0,05$ мМ, и в группе старше 74 лет снижалась до $1,13 \pm 0,04$ мМ [53]. Другие исследователи не обнаружили различий в АОА у мужчин молодого и более старшего возраста [54].

У беременных женщин, страдающих сахарным диабетом, обнаружено значительное снижение АОА плазмы крови, что, как полагают, может иметь патогенетическое значение в развитии преэклампсии [55]. В другом исследовании было выявлено, наоборот, повышение АОА плазмы крови у женщин с преэклампсией, вместе с увеличением уровня мочевой кислоты и снижением концентрации аскорбиновой кислоты, витамина Е и тиолов [56].

При сахарном диабете 1-го типа было выявлено прогрессирующее снижение АОА плазмы и сыворотки крови с возрастом [57]. Снижение уровня АОА плазмы крови при диабете 1-го типа более выражено у женщин и было обусловлено снижением концентрации мочевой кислоты, что, вероятно, связано с большим риском развития у этих пациентов сердечно-сосудистых осложнений [58].

При диабете 2-го типа было выявлено снижение АОА [59], более выраженное при неконтролируемом течении заболевания [60]. Протеинурия, связанная с диабетическим поражением почек, сопровождалась сильным снижением АОА плазмы крови. Снижение величины АОА при диабете связано с высоким риском развития осложнений [59].

Предполагается, что большую роль в регуляции содержания мочевой кислоты играют почки.

Следовательно, они принимают участие в регуляции антиоксидантной активности плазмы крови [61]. Уровень АОА плазмы крови у пациентов с хронической почечной недостаточностью повышен [62], вместе с увеличением концентрации маркеров окислительного стресса — малонового диальдегида, 4-гидроксиалкеналя, и снижением содержания тиоловых групп. После проведения диализа (гемодиализа или перитонеального диализа) показатель АОА понижался на фоне уменьшения концентрации вторичных продуктов липидного обмена, других маркеров окислительного стресса и снижения уровня мочевой кислоты, которая является основной причиной возрастания АОА. Уровень содержания малонового диальдегида положительно коррелировал с показателем АОА плазмы крови [63].

У детей с нефротическим синдромом выявлено снижение АОА плазмы крови, причем у пациентов с дебютом заболевания АОА была несколько выше, чем при прогрессировании процесса. Снижение АОА было обусловлено уменьшением концентрации компонентов антиоксидантной системы, а также коррелировало с изменением липидного спектра крови — увеличением содержания общего холестерина, липопротеидов низкой плотности [64] и снижением содержания альбумина. Заболевания почек, приводящие к затруднению выделения мочевой кислоты и ее накоплению, сопровождалось повышением АОА плазмы крови [61].

Обнаружено снижение АОА плазмы крови у мужчин среднего возраста с субклиническим коронарным атеросклерозом [65]. При сравнении АОА плазмы крови контрольной группы и пациентов с атеросклерозом было выявлено снижение АОА сыворотки крови, содержания аскорбиновой кислоты и глутатиона [66]. У лиц с субклиническим каротидным атеросклерозом в проспективном исследовании обнаружено повышение АОА плазмы крови, которое коррелировало с уровнем мочевой кислоты. Гиперурикемия может быть компенсаторным механизмом защиты от оксидативного повреждения при атеросклерозе, а возрастание значений АОА плазмы крови является плохим прогностическим критерием, указывающим на прогрессирование атеросклеротического процесса [67].

При ишемическом инсульте выявлено снижение АОА плазмы крови при возрастании содержания мочевой кислоты и уменьшении концентрации аскорбиновой кислоты [68]. У пациентов с инфарктом миокарда было выявлено снижение

АОА плазмы крови [69]. Однако при повышении уровня содержания молекул средней массы показатели АОА плазмы крови при инфаркте миокарда возрастали [70].

У пациентов с активным псориазом показано значительное снижение АОА плазмы крови [71], в то время как при неактивном псориазе АОА находилась в пределах нормы [72]. В другом исследовании АОА плазмы крови не была повышена у больных с псориазом, хотя уровень мочевой кислоты был увеличен [73].

Показана роль «окислительного стресса» в развитии неврологических заболеваний. У больных, страдающих боковым амиотрофическим склерозом, диабетической полинейропатией, анорексией, СПИД-ассоциированной энцефалопатией, определено снижение АОА плазмы крови. Не было выявлено изменений АОА при паркинсонизме, депрессии, шизофрении, болезни Альцгеймера [74]. В других исследованиях при болезни Альцгеймера обнаружено снижение АОА плазмы крови [75].

АОА плазмы крови и уровень отдельных антиоксидантов (альбумин, мочевая кислота, билирубин) снижались у пациентов с шизофренией [76]. Снижение АОА крови и концентрации мочевой кислоты при повышении уровня эритроцитарной супероксиддисмутазы, свидетельствует о существовании дефекта в антиоксидантной системе при шизофрении. Уровень АОА крови обратно коррелировал с выраженностью симптомов шизофрении [77].

Жировая дистрофия печени сопровождается снижением АОА плазмы крови [78], концентрации глутатиона и активности супероксиддисмутазы. АОА крови уменьшается при остром и хроническом панкреатите [79].

При колоректальном раке определено снижение уровня АОА плазмы крови на фоне повышения содержания продуктов липопероксидации [80]. Хроническая гипербилирубинемия, которая наблюдается при синдроме Жилберта, приводит к возрастанию значений АОА крови и является защитным фактором от ишемической болезни сердца [42]. При болезни Крона обнаружено уменьшение АОА крови при снижении содержания селена, витамина С, Е и активности супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы. Включение антиоксидантов в курс лечения привело к повышению АОА [81].

У больных с пневмонией, хроническим бронхитом, осложненным легочной инфекцией, и у пациентов с бронхопневмонией выявлено

снижение АОА сыворотки крови при повышении активности супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы и уровня малонового диальдегида [82].

Развитие рака легкого было связано со снижением АОА плазмы крови. После удаления опухоли отмечено повышение АОА, что говорит о развитии окислительного стресса при неопластическом процессе в легких [83].

Отек легких, развившийся после хирургических вмешательств на сердце, сопровождался снижением АОА крови [84]. Установлено, что через 1,5–72 часа после операции коронарного шунтирования в плазме крови больных существенно снижается АОА. В эти же сроки после оперативного вмешательства в плазме крови повышалось содержание липидных перекисей. Однако уровень прироста концентрации этих перекисей зависел от величины АОА плазмы крови у больного перед операцией — при высокой АОА этот прирост был минимален [85].

При системном воспалительном синдроме, развивающемся при сепсисе, остром панкреатите, обширных ожогах, травме, обширных операциях, иммунных расстройствах, наблюдается снижение АОА плазмы крови на фоне выраженного внутрисосудистого окислительного стресса. Прогрессивное снижение АОА при этих состояниях к 14-му дню было отмечено при благоприятном исходе заболевания, и наоборот, выявлено повышение АОА у невыживших пациентов [86].

При талассемии было выявлено снижение АОА сыворотки крови на 14% на фоне понижения концентрации витамина Е, аскорбиновой кислоты, витамина А, бета-каротина и ликопена, но при одновременном возрастании концентрации мочевой кислоты и билирубина, которые являются мощными антиоксидантами [87].

Кроме исследования АОА крови, было получено много клинически значимой информации при анализе АОА других биологических жидкостей.

A.Ziobro и G.Bartosz (2003) [88] изучили АОА различных биологических жидкостей человека, используя один метод. Значения АОА в норме по убывающей расположились следующим образом: моча > слюна > плазма крови > грудное молоко и амниотическая жидкость > > пот.

D.Koracevic и соавт. (2001) [33] также выявили неодинаковые показатели АОА в различных биологических жидкостях человека. Так, АОА (относительно мочевой кислоты) сыворотки крови составила 2,04 (0,20) ммоль/л, цереброспинальной жидкости — 95,0 (26,9) мкмоль/л, водянистой

влаги глаза — 61,25 (9,9) мкмоль/л, слюне — 838,5 (48,2) мкмоль/л, моче — 176,5 (25,6) мкмоль/л, слезной жидкости — 247,0 (17,0) мкмоль/л, асцитической жидкости — 270,0 (63,3) мкмоль/л, жидкости кисты почки — 387,1 (28,1) мкмоль/л [33].

АОА мочи может быть использована в качестве критерия оценки пригодности донорской почки для пересадки — АОА мочи ниже у менее подходящего для трансплантации кадаверного материала, т. е. АОА мочи донора служит маркером оценки окислительного стресса в донорской почке и одним из прогностических критериев успешной ее трансплантации [89].

Острая почечная недостаточность при нефрологических заболеваниях сопровождается повышением АОА мочи [43].

При заболеваниях периодонта изучалась АОА слюны. У женщин в норме АОА слюны была в среднем ниже, чем у мужчин. При заболеваниях периодонта АОА слюны снижалась [90] при одновременном увеличении концентрации другого маркера окислительного повреждения — карбонильных групп белков в слюне — и уменьшении концентрации аскорбиновой, мочевой кислот, а также увеличении количества полиморфноядерных лейкоцитов в слюне (которые являются основными генераторами активных форм кислорода в организме). Было установлено, что основным антиоксидантом слюны является мочевая кислота.

Концентрация антиоксидантов в слюне не коррелирует с концентрацией мочевой, аскорбиновой кислот и альбумина в плазме крови [91].

Н.В.Макашова и соавт. (1999) [92] изучали суммарную АОА слезы пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. Было установлено достоверное снижение суммарной АОА слезы в III стадии глаукомы. На фоне общей антиоксидантной терапии показатели АОА крови повышались, в то время как значения АОА слезной жидкости изменялись незначительно [92].

М.И.Винецкая и соавт. (2000) [93] при миопии определили снижение показателей АОА слезы, в большей степени при заболевании, осложненном витреохориоретинальной дистрофией. Показатель АОА слезной жидкости был использован как один из критериев оценки эффективности антиоксидантной терапии эмоксипином при миопии. Выявлено, что АОА слезной жидкости имеет прогностическое значение при осложненной миопии — ее снижение и повышение уровня радикалообразования, свидетельствуют о прогрессировании миопии, ее осложненном

течении и развитии в дальнейшем витреоретинохориоидальной дистрофии [93].

АОА камерной влаги глаза и плазмы крови у пациентов с диабетической катарактой были значительно ниже, чем у пациентов с сенильной катарактой. Показатели АОА коррелировали с уровнем мочевой кислоты в камерной влаге. Предполагается, что снижение уровня мочевой кислоты и АОА в камерной влаге при диабете может ускорять развитие катаракты [94]. Значение суммарной АОА влаги было на 64% ниже у пациентов при сочетании глаукомы и катаракты в отличие от группы пациентов с катарактой [95].

Была исследована АОА амниотической жидкости. Показатель увеличивался при беременности от II к III триместру. Выявлена положительная корреляция между значениями АОА амниотической жидкости и гестационным возрастом, а также массой тела плода. Генерация активных форм кислорода была обнаружена не во всех образцах амниотической жидкости и не коррелировала с изученными показателями [96].

АОА грудного молока выше, чем АОА плазмы крови. Имелась взаимосвязь показателей АОА молока, АОА плазмы крови женщины и АОА плазмы крови вскармливаемого этим молоком новорожденного [97].

Изучалась АОА перитонеальной жидкости при эндометриозе. Женщины с идиопатической инфертильностью имели высокую АОА и повышенное содержание супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы. У женщин с эндометриозом обнаружено снижение показателей АОА перитонеальной жидкости [98].

При бесплодии у мужчин выявлено снижение АОА спермоплазмы [99]. АОА спермоплазмы снижалась при идиопатическом бесплодии и варикоцеле различного генеза, в том числе варикоцеле, развившемся после инфекционного процесса [100]. АОА спермоплазмы уменьшена при хроническом простатите, как у пациентов с лейкоцитоспермией, так и без нее. АОА спермоплазмы снижалась при астенозооспермии, олигоастенозооспермии и была связана с вязкостью семенной жидкости [101]. АОА спермоплазмы является хорошим прогностическим признаком наступления фертилизации при проведении процедуры *in vitro*. При АОА семенной жидкости менее 1,14 ммоль/л беременность не наступала [102].

Определено, что АОА мочи и спермоплазмы выше, чем АОА крови. АОА спермоплазмы после вазектомии у мужчин ниже, чем у доноров с нормозооспермией. Это указывает на большое влия-

ние эпидидимиса на состояние АОА сперматозоидов и важный вклад придатка яичка в антиоксидантную защиту сперматозоидов в этом участке семявыносящего пути [103].

И.А.Арефьева и соавт. (1998) [104] определяли суммарную АОА спинномозговой жидкости у детей с различными формами гидроцефалии. Было показано, что АОА цереброспинальной жидкости снижается при всех формах гидроцефалии, наряду с повышением уровня радикалообразования и возрастанием концентрации малонового диальдегида, которые были в большей мере повышены при наличии геморрагических осложнений в сравнении с неосложненной гидроцефалией [104]. Установлено избирательное влияние спинномозговой жидкости больных с нарушениями функций центральной нервной системы на процессы свободнорадикального окисления в структурах мозга (модельная система — гомогенаты мозга крыс). Соотношение прооксидантной активности и емкости антиоксидантной системы спинномозговой жидкости, вероятно, является основным механизмом, определяющим его участие в саногенезе или патогенезе нарушений деятельности мозга.

Анализируя вышеизложенное, следует констатировать, что исследование АОА биологических жидкостей человека имеет клиническое (диагностическое, прогностическое) значение. Исследования АОА становятся все более популярными, наборы для ее измерения коммерциализированы и, возможно, станут стандартными лабораторными тестами [5].

Для контроля состояния АОА биологических жидкостей очень важен выбор модельной системы. В настоящее время не существует какого-либо одного методического приема, позволяющего определять вклад всех жир- и водорастворимых ингибиторов свободнорадикальных реакций, локализованных в биологических жидкостях [7]. Ни один метод не является «золотым стандартом» для определения АОА [33]. Различные доступные способы оценки АОА плохо коррелируют друг с другом, так как в каждой модельной системе антиоксиданты реагируют по-разному с образующимися типами свободных радикалов [6]. Только используя различные модельные системы окисления, можно выявить вклад как гидрофобных, так и водорастворимых ингибиторов свободнорадикального окисления [7].

Существующая проблема «физиологичности» модельных систем, вероятно, не может быть решена в настоящее время, ибо *in vitro* невозможно

воспроизвести всю сложность и многообразие свободнорадикально-антиоксидантных взаимоотношений, которые происходят в живом организме. Поэтому, хотя выбор наиболее адекватной и чувствительной модельной системы при исследовании той или иной биологической жидкости, безусловно, важен, для клинической медицины имеют большее значение выявляемые тем или иным методом закономерности изменения АОА при различных состояниях в динамике. Большую информативность имеют не абсолютные значения параметров свободнорадикального окисления, а их динамика в течение патологического процесса.

Данные различных авторов, касающиеся средних нормальных значений АОА биологических жидкостей, в частности крови, существенно различаются, зависят от выбранной модельной системы и трудно сопоставимы. Исследуя биологические среды, важно изучать динамику течения патологического процесса в параллели с определением АОА в одной модельной системе и при полной стандартизации и унификации используемых методов забора, условий хранения и анализа биоматериала. Только таким способом можно добиться клинической значимости получаемых данных.

Разные биологические жидкости имеют свой антиоксидантный профиль, определяемый функциональной активностью антиоксидантной системы различных органов и тканей. В них, соответственно тканевой специфичности метаболизма, превалируют определенные компоненты антиоксидантной системы. Показатели уровня обеспеченности антиоксидантами, активности антиоксидантных ферментов и содержания продуктов свободнорадикального окисления в крови интегративно характеризуют активность антиоксидантной системы организма как целого. Однако эти показатели не отражают состояния антиоксидантной системы в отдельных органах и тканях, которые могут существенно различаться [105]. Вероятно, локализация и характер свободнорадикальной патологии предопределяются, главным образом, генотипическими особенностями антиоксидантной системы в разных тканях и органах, а также природой экзогенного индуктора свободнорадикального окисления, действующих на протяжении онтогенеза.

Неодинаковая функциональная значимость биоантиоксидантов для разных тканей предопределяет различия в локальных проявлениях их недостаточности [105], т. е. можно выделить местный и системный уровень дисбаланса в систе-

ме АОА. При системном поражении наблюдаются изменения в крови и ткане/органо-специфических жидкостях. При местных процессах — главным образом, в уровне АОА ткане/органоспецифических жидкостей.

Повышение значений АОА не всегда является благоприятным признаком. Увеличение АОА может свидетельствовать о начальном ответе на развивающийся окислительный стресс, сопровождающийся мобилизацией антиоксидантной системы и повышением содержания отдельных антиоксидантов.

АОА повышается при увеличении концентрации основного антиоксиданта плазмы крови — мочевой кислоты, вклад которой составляет около 50% АОА [6], и, соответственно, при всех клинических ситуациях, сопровождающихся увеличением ее содержания, например, при почечной недостаточности с уремией, хотя при этом состоянии развивается окислительное повреждение белков и липидов и снижается концентрация ас-

корбиновой кислоты [106]. Выброс молекул средней массы [70] либо клеточного содержимого при некрозе, повышение содержания билирубина в крови также сопровождаются повышением АОА.

Следовательно, АОА представляет собой определение не одного антиоксиданта в образце, а нескольких. Однако механизм их влияния на свободнорадикальное окисление в модельной системе и получаемые значения АОА, как видно из вышеизложенного, могут быть неодинаковыми при различных клинических ситуациях.

Таким образом, показатель АОА не отличается ни «антиоксидантной», ни нозологической специфичностью. Но он может быть одним из эффективных критериев контроля течения заболевания, в развитии которого существенная роль принадлежит процессам перекисного окисления, подбора индивидуализированной медикаментозной терапии и оценки эффективности лечения в клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Хавинсон В.Х., Баринев В.А., Арутюнян А.В., Малинин В.В. Свободнорадикальное окисление и старение. — СПб.: Наука, 2003. — 327 с.
2. Теселкин Ю.О., Бабенкова И.В., Любичкий О.Б. и др. Определение антиоксидантной активности плазмы крови с помощью системы гемоглобин-пероксид водорода-люминол // *Вопр. мед. химии.* — 1998. — Т. 44, № 1. — С. 70–76.
3. Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньщикова Е.Б. Окислительный стресс. Биохимический и патофизиологический аспекты. — М.: МАИК Наука/Интерпериодика, 2001. — 343 с.
4. Therond P., Bonnefont-Rousselot D., Davit-Spraul A. et al. Biomarkers of oxidative stress: an analytical approach // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* — 2000. — Vol. 3, № 5. — P. 373–384.
5. Bartosz G. Total antioxidant capacity // *Adv. Clin. Chem.* — 2003. — Vol. 37. — P. 219–292.
6. Young I.S. Measurement of total antioxidant capacity // *J. Clin. Pathol.* — 2001. — Vol. 54, № 5. — P. 339.
7. Клебанов Г.И., Теселкин Ю.О., Бабенкова И.В. и др. Антиоксидантная активность сыворотки крови // *Вестн. РАМН.* — 1999. — № 2. — С. 15–22.
8. Дремина Е.С., Шаров В.С., Владимиров Ю.А. Определение антиоксидантной активности биологических и лекарственных препаратов: методологические аспекты // *Пульмонология.* — 1995. — № 1. — С. 73–75.
9. Wayner D.D., Burton G.W., Ingold K.U., Locke S. Quantitative measurement of the total, peroxy radical-trapping antioxidant capability of human blood plasma by controlled peroxidation. The important contribution made by plasma proteins // *FEBS Lett.* — 1985. — Vol. 187, № 1. — P. 33–37.
10. Rice-Evans C., Miller N.J. Total antioxidant status in plasma and body fluids // *Methods Enzymol.* — 1994. — Vol. 234. — P. 279–293.
11. Rice-Evans C.A. Measurement of total antioxidant activity as a marker of antioxidant status in vivo: procedures and limitations // *Free Radic. Res.* — 2000. — Vol. 33, Suppl. — P. S59–66.
12. Yu T.W., Ong C.N. Lag-time measurement of antioxidant capacity using myoglobin and 2, 2'-azino-bis(3-ethylbenzthiazoline-6-sulfonic acid): rationale, application, and limitation // *Anal. Biochem.* — 1999. — Vol. 275, № 2. — P. 217–223.
13. Lissi E., Salim-Hanna M., Pascual C., del Castillo M.D. Evaluation of total antioxidant potential (TRAP) and total antioxidant reactivity from luminol-enhanced chemiluminescence measurements // *Free Radic. Biol. Med.* — 1995. — Vol. 18, № 2. — P. 153–158.
14. Collins P.J., Dobson A.D.W., Field J.A. Reduction of the 2,2'-Azinobis(3-ethylbenzthiazoline-6-sulfonate) cation radical by physiological organic acids in the absence and presence of manganese // *Appl. Environ. Microbiol.* — 1998. — Vol. 64, № 6. — P. 2026–2031.
15. Владимиров Ю.А. Электронный парамагнитный резонанс и хемолюминесценция — прямые методы исследования свободных радикалов и реакций, в которых они участвуют // *Эфферентная терапия.* — 1999. — № 4. — С. 18–27.

16. Владимиров Ю.А., Шерстнев М.П., Азимбаев Т.К. Оценка антиокислительной и антирадикальной активности веществ и биологических объектов // Биофизика.— 1992.— Т. 37.— С. 1041–1047.
17. Popov I., Volker H., Lewin G. Photochemiluminescent detection of antiradical activity. V. Application in combination with the hydrogen peroxide-initiated chemiluminescence of blood plasma proteins to evaluate antioxidant homeostasis in humans // Redox Rep.— 2001.— Vol. 6, № 1.— P. 43–48.
18. Chapple I.L., Mason G.I., Garner I. et al. Enhanced chemiluminescent assay for measuring the total antioxidant capacity of serum, saliva and crevicular fluid // Ann. Clin. Biochem.— 1997.— Vol. 34, Pt. 4.— P. 412–421.
19. Lussignoli S., Fraccaroli M., Andrioli G. et al. A microplate-based colorimetric assay of the total peroxyl radical trapping capability of human plasma // Anal. Biochem.— 1999.— Vol. 269, № 1.— P. 38–44.
20. Regoli F. Total oxyradical scavenging capacity (TOSC) in polluted and translocated mussels: a predictive biomarker of oxidative stress // Aquatic Toxicol.— 2000.— Vol. 50, № 4.— P. 351–361.
21. Cao G., Verdon C.P., Wu A.H. et al. Automated assay of oxygen radical absorbance capacity with the COBAS FARA II // Clin. Chem.— 1995.— Vol. 41, № 12, Pt. 1.— P. 1738–1744.
22. Ou B., Hampsch-Woodill M., Prior R.L. Development and validation of an improved oxygen radical absorbance capacity assay using fluorescein as the fluorescent probe // J. Agric Food Chem.— 2001.— Vol. 49, № 10.— P. 4619–4626.
23. Cano A., Acosta M., Arnao M.B. A method to measure antioxidant activity in organic media: application to lipophilic vitamins // Redox Rep.— 2000.— Vol. 5, № 6.— P. 365–370.
24. Benzie I.F., Strain J.J. Ferric reducing/antioxidant power assay: direct measure of total antioxidant activity of biological fluids and modified version for simultaneous measurement of total antioxidant power and ascorbic acid concentration // Methods Enzymol.— 1999.— Vol. 299.— P. 15–27.
25. Abuja P.M., Albertini R. Methods for monitoring oxidative stress, lipid peroxidation and oxidation resistance of lipoproteins // Clin. Chim. Acta.— 2001.— Vol. 306, № 1–2.— P. 1–17.
26. Rhemrev J.P., van Overveld F.W., Haenen G.R. et al. Quantification of the nonenzymatic fast and slow TRAP in a postaddition assay in human seminal plasma and the antioxidant contributions of various seminal compounds // J. Androl.— 2000.— Vol. 21, № 6.— P. 913–920.
27. Prior R.L., Cao G. In vivo total antioxidant capacity: comparison of different analytical methods // Free Radic. Biol. Med.— 1999.— Vol. 27, № 11–12.— P. 1173–1181.
28. Бурлакова Е.Б., Алесенко А.В., Молочкина Е.М. и др. Биоантиоксиданты в лучевом поражении и злокачественном росте.— М.: Наука, 1975.— 121 с.
29. Escobar J., Cardenas G., Lissi E. Evaluation of the total content of lipid-soluble antioxidants in blood plasma samples employing a simple chemiluminescence quenching procedure // J. Biochem. Biophys. Methods.— 1997.— Vol. 35, № 1.— P. 57–60.
30. Prior R.L., Hoang H., Gu L. et al. Assays for hydrophilic and lipophilic antioxidant capacity (oxygen radical absorbance capacity (ORAC(FL))) of plasma and other biological and food samples // J. Agric Food Chem.— 2003.— Vol. 51, № 11.— P. 3273–3279.
31. Aldini G., Yeum K.J., Russell R.M., Krinsky N.I. A method to measure the oxidizability of both the aqueous and lipid compartments of plasma // Free Radic. Biol. Med.— 2001.— Vol. 31, № 9.— P. 1043–1050.
32. Harris L.M., Armstrong D., Browne R., Aljada A. et al. Premature peripheral vascular disease: clinical profile and abnormal lipid peroxidation // Cardiovasc. Surg.— 1998.— Vol. 6, № 2.— P. 188–193.
33. Koracevic D., Koracevic G., Djordjevic V. et al. Method for the measurement of antioxidant activity in human fluids // J. Clin. Pathol.— 2001.— Vol. 54, № 5.— P. 356–361.
34. Choy C.K., Benzie I.F., Cho P. Ascorbic acid concentration and total antioxidant activity of human tear fluid measured using the FRASC assay // Invest Ophthalmol. Vis. Sci.— 2000.— Vol. 41, № 11.— P. 3293–3298.
35. Chevion S., Chevion M. Antioxidant status and human health. Use of cyclic voltammetry for the evaluation of the antioxidant capacity of plasma and of edible plants // Ann. N.-Y. Acad. Sci.— 2000.— Vol. 899.— P. 308–325.
36. Завьялов С.А., Завьялова Л.М., Трахтенберг Л.И. и др. Определение антиоксидантного потенциала биологических жидкостей с помощью полупроводниковых химических сенсоров // Вестн. РАМН.— 1998.— № 7.— С. 55–57.
37. Lands L.C., Grey V.L., Grenier C. Total plasma antioxidant capacity in cystic fibrosis // Pediatr Pulmonol.— 2000.— Vol. 29, № 2.— P. 81–87.
38. Olson J.A. Carotenoids and human health // Arch. Latinoamer. Nutr.— 1999.— Vol. 49, № 3, Suppl. 1.— P. 7S–11S.
39. Mikami T., Yoshino Y., Ito A. Does a relationship exist between the urate pool in the body and lipid peroxidation during exercise? // Free Radic. Res.— 2000.— Vol. 32, № 1.— P. 31–39.
40. Balcerzyk A., Grzelak A., Janaszewska A. et al. Thiols as major determinants of the total antioxidant capacity // Biofactors.— 2003.— Vol. 17, № 1–4.— P. 75–82.
41. Benot S., Goberna R., Reiter R.J. et al. Physiological levels of melatonin contribute to the antioxidant capacity of human serum // J. Pineal Res.— 1999.— Vol. 27, № 1.— P. 59–64.
42. Vitek L., Jirsa M., Brodanova M. et al. Gilbert syndrome and ischemic heart disease: a protective effect of elevated bilirubin levels // Atherosclerosis.— 2002.— Vol. 160, № 2.— P. 449–456.
43. Kirschbaum B. Total urine antioxidant capacity // Clin. Chim. Acta.— 2001.— Vol. 305, № 1–2.— P. 167–173.
44. Ghiselli A., Serafini M., Maiani G., Azzini E. et al. A fluorescence-based method for measuring total plasma antioxidant capability // Free Radic. Biol. Med.— 1995.— Vol. 18, № 1.— P. 29–36.

45. *Abella A., Messaoudi C., Laurent D., Marot D. et al.* A method for simultaneous determination of plasma and erythrocyte antioxidant status. Evaluation of the antioxidant activity of vitamin E in healthy volunteers // *Brit. J. Clin. Pharmacol.*— 1996.— Vol. 42, № 6.— P. 737–741.
46. *Dasgupta A., Malhotra D., Levy H., Marcadis D. et al.* Decreased total antioxidant capacity but normal lipid hydroperoxide concentrations in sera of critically ill patients // *Life Sci.*— 1997.— Vol. 60, № 4–5.— P. 335–340.
47. *Tubaro F., Ghiselli A., Rapuzzi P. et al.* Analysis of plasma antioxidant capacity by competition kinetics // *Free Radic. Biol. Med.*— 1998.— Vol. 24, № 7–8.— P. 1228–1234.
48. *Kampa M., Nistikaki A., Tsaousis V. et al.* A new automated method for the determination of the Total Antioxidant Capacity (TAC) of human plasma, based on the crocin bleaching assay // *BMC Clin. Pathol.*— 2002.— Vol. 2, № 1.— P. 3.
49. *Goode H.F., Richardson N., Myers D.S. et al.* The effect of anticoagulant choice on apparent total antioxidant capacity using three different methods // *Ann. Clin. Biochem.*— 1995.— Vol. 32, Pt. 4.— P. 413–416.
50. *Ghiselli A., Serafini M., Natella F., Scaccini C.* Total antioxidant capacity as a tool to assess redox status: critical view and experimental data // *Free Radic. Biol. Med.*— 2000.— Vol. 29, № 11.— P. 1106–1114.
51. *Anderson D.* Factors that contribute to biomarker responses in humans including a study in individuals taking Vitamin C supplementation // *Mutat. Res.*— 2001.— Vol. 480–481.— P. 337–347.
52. *Benzie I.F., Chung W., Tomlinson B.* Simultaneous measurement of allantoin and urate in plasma: analytical evaluation and potential clinical application in oxidant: antioxidant balance studies // *Clin. Chem.*— 1999.— Vol. 45, № 6, Pt. 1.— P. 901–904.
53. *Aejmelaeus R.T., Holm P., Kaukinen U. et al.* Age-related changes in the peroxyl radical scavenging capacity of human plasma // *Free Radic. Biol. Med.*— 1997.— Vol. 23, № 1.— P. 69–75.
54. *Kostka T., Draai J., Berthouze S.E. et al.* Physical activity, aerobic capacity and selected markers of oxidative stress and the anti-oxidant defence system in healthy active elderly men // *Clin. Physiol.*— 2000.— Vol. 20, № 3.— P. 185–190.
55. *Toescu V., Nuttall S.L., Martin U. et al.* Changes in plasma lipids and markers of oxidative stress in normal pregnancy and pregnancies complicated by diabetes // *Clin. Sci. (Lond.)*— 2004.— Vol. 106, № 1.— P. 93–98.
56. *Kharb S.* Total free radical trapping antioxidant potential in pre-eclampsia // *Int. J. Gynaecol. Obstet.*— 2000.— Vol. 69, № 1.— P. 23–26.
57. *Vessby J., Basu S., Mohsen R. et al.* Oxidative stress and antioxidant status in type 1 diabetes mellitus // *J. Intern. Med.*— 2002.— Vol. 251, № 1.— P. 69–76.
58. *Marra G., Cotroneo P., Pitocco D. et al.* Early increase of oxidative stress and reduced antioxidant defenses in patients with uncomplicated type 1 diabetes: a case for gender difference // *Diabet. Care.*— 2002.— Vol. 25, № 2.— P. 370–375.
59. *Opara E.C., Abdel-Rahman E., Soliman S. et al.* Depletion of total antioxidant capacity in type 2 diabetes // *Metabolism.*— 1999.— Vol. 48, № 11.— P. 1414–1417.
60. *Dosoo D.K., Rana S.V., Offe-Amoyaw K. et al.* Total antioxidant status in non-insulin-dependent diabetes mellitus patients in Ghana // *West Afr. J. Med.*— 2001.— Vol. 20, № 3.— P. 184–186.
61. *Kirschbaum B.* Renal regulation of plasma total antioxidant capacity // *Med. Hypotheses.*— 2001.— Vol. 56, № 6.— P. 625–629.
62. *Gerardi G., Usberti M., Martini G. et al.* Plasma total antioxidant capacity in hemodialyzed patients and its relationships to other biomarkers of oxidative stress and lipid peroxidation // *Clin. Chem. Lab. Med.*— 2002.— Vol. 40, № 2.— P. 104–110.
63. *Samouilidou E., Grapsa E.* Effect of dialysis on plasma total antioxidant capacity and lipid peroxidation products in patients with end-stage renal failure // *Blood Purif.*— 2003.— Vol. 21, № 3.— P. 209–212.
64. *Zachwieja J., Bobkowski W., Dobrowolska-Zachwieja A. et al.* Decreased antioxidant activity in hypercholesterolemic children with nephrotic syndrome // *Med. Sci. Monit.*— 2003.— Vol. 9, № 6.— P. CR235–239.
65. *Nojiri S., Daida H., Mokuno H. et al.* Association of serum antioxidant capacity with coronary artery disease in middle-aged men // *Jap. Heart J.*— 2001.— Vol. 42, № 6.— P. 677–690.
66. *Tamer L., Sucu N., Polat G. et al.* Decreased serum total antioxidant status and erythrocyte-reduced glutathione levels are associated with increased serum malondialdehyde in atherosclerotic patients // *Arch. Med. Res.*— 2002.— Vol. 33, № 3.— P. 257–260.
67. *Nieto F.J., Iribarren C., Gross M.D. et al.* Uric acid and serum antioxidant capacity: a reaction to atherosclerosis? // *Atherosclerosis.*— 2000.— Vol. 148, № 1.— P. 131–139.
68. *Gariballa S.E., Hutchin T.P., Sinclair A.J.* Antioxidant capacity after acute ischaemic stroke // *Q. J. M.*— 2002.— Vol. 95, № 10.— P. 685–690.
69. *Fazendas P., Joao I.F., Llobet S., Matias F. et al.* Plasma total anti-oxidant status in young survivors of myocardial infarction // *Rev. Port. Cardiol.*— 2000.— Vol. 19, № 4.— P. 463–467.
70. *Фархутдинов Р.Р.* Хемилюминесценция крови и мочи при типовых патологических процессах: Автореф. дисс... д-ра мед. наук.— Уфа, 1987.
71. *Vanizor Kural B., Orem A., Cimsit G. et al.* Evaluation of the atherogenic tendency of lipids and lipoprotein content and their relationships with oxidant-antioxidant system in patients with psoriasis // *Clin. Chim. Acta.*— 2003.— Vol. 328, № 1–2.— P. 71–82.
72. *Rocha-Pereira P., Santos-Silva A., Rebelo I. et al.* Dislipidemia and oxidative stress in mild and in severe psoriasis as a risk for cardiovascular disease // *Clin. Chim. Acta.*— 2001.— Vol. 303, № 1–2.— P. 33–39.

73. *Severin E., Nave B., Stander M. et al.* Total antioxidative capacity is normal in sera from psoriasis patients despite elevated bilirubin, tocopherol and urate levels // *Dermatology*.— 1999.— Vol. 198, № 4.— P. 336–339.
74. *Sofic E., Rustembegovic A., Kroyer G., Cao G.* Serum antioxidant capacity in neurological, psychiatric, renal diseases and cardiomyopathy // *J. Neural. Transm.*— 2002.— Vol. 109, № 5–6.— P. 711–719.
75. *Luchsinger J.A., Tang M.X., Shea S., Mayeux R.* Antioxidant vitamin intake and risk of Alzheimer disease // *Arch. Neurol.*— 2003.— Vol. 60, № 2.— P. 203–208.
76. *Reddy R., Keshavan M., Yao J.K.* Reduced plasma antioxidants in first-episode patients with schizophrenia // *Schizophr. Res.*— 2003.— Vol. 62, № 3.— P. 205–212.
77. *Yao J.K., Reddy R., van Kammen D.P.* Abnormal age-related changes of plasma antioxidant proteins in schizophrenia // *Psychiatry Res.*— 2000.— Vol. 97, № 2–3.— P. 137–151.
78. *Loguericio C., De Girolamo V., de Sio I. et al.* Non-alcoholic fatty liver disease in an area of southern Italy: main clinical, histological, and pathophysiological aspects // *J. Hepatol.*— 2001.— Vol. 35, № 5.— P. 568–574.
79. *Kerekes L., Arkossy P., Altorjay I. et al.* Evaluation of hemostatic changes and blood antioxidant capacity in acute and chronic pancreatitis // *Hepatogastroenterology*.— 2001.— Vol. 48, № 42.— P. 1746–1749.
80. *Skrzydewska E., Stankiewicz A., Michalak K. et al.* Antioxidant status and proteolytic-antiproteolytic balance in colorectal cancer // *Folia Histochem. Cytobiol.*— 2001.— Vol. 39, Suppl 2.— P. 98–99.
81. *Geerling B.J., Badart-Smook A., van Deursen C. et al.* Nutritional supplementation with N–3 fatty acids and antioxidants in patients with Crohn's disease in remission: effects on antioxidant status and fatty acid profile // *Inflamm. Bowel Dis.*— 2000.— Vol. 6, № 2.— P. 77–84.
82. *Li G.F., He Y.F., Huang M.R. et al.* Determination of serum superoxide dismutase, glutathione peroxidase, total antioxidative capacity, malondialdehyde in patients with pneumonia // *Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao*.— 2003.— Vol. 23, № 9.— P. 961–962.
83. *Erhola M., Nieminen M.M., Kellokumpu-Lehtinen P. et al.* Effects of surgical removal of lung cancer on total plasma antioxidant capacity in lung cancer patients // *J. Exp. Clin. Cancer Res.*— 1998.— Vol. 17, № 2.— P. 219–225.
84. *Cornu-Labat G., Serra M., Smith A. et al.* Systemic consequences of oxidative stress following aortic surgery correlate with the degree of antioxidant defenses // *Ann. Vasc. Surg.*— 2000.— Vol. 14, № 1.— P. 31–36.
85. *McColl Avril J., Keeble T., Hadjinikolaou L. et al.* Plasma antioxidants: Evidence for a protective role against reactive oxygen species following cardiac surgery // *Ann. Clin. Biochem.*— 1998.— № 5.— P. 616–623.
86. *Tsai K., Hsu T., Kong C., Lin K. et al.* Is the endogenous peroxyl-radical scavenging capacity of plasma protective in systemic inflammatory disorders in humans? // *Free Radic. Biol. Med.*— 2000.— Vol. 28, № 6.— P. 926–933.
87. *Livrea M.A., Tesoriere L., Pintaudi A.M., Calabrese A. et al.* Oxidative stress and antioxidant status in beta-thalassemia major: iron overload and depletion of lipid-soluble antioxidants // *Blood*.— 1996.— Vol. 88, № 9.— P. 3608–3614.
88. *Ziobro A., Bartosz G.* A comparison of the total antioxidant capacity of some human body fluids // *Cell Mol. Biol. Lett.*— 2003.— Vol. 8, № 2.— P. 415–419.
89. *Shoskes D.A., Webster R., Shahed A.* Oxidant stress in cadaveric and living kidney donors as markers of renal injury: utility of total antioxidant capacity and isoprostane levels in urine // *Transplant. Proc.*— 2000.— Vol. 32, № 4.— P. 804–805.
90. *Diab-Ladki R., Pellat B., Chahine R.* Decrease in the total antioxidant activity of saliva in patients with periodontal diseases // *Clin. Oral. Investig.*— 2003.— Vol. 7, № 2.— P. 103–107.
91. *Sculley D.V., Langley-Evans S.C.* Salivary antioxidants and periodontal disease status // *Proc Nutr Soc.*— 2002.— Vol. 61, № 1.— P. 137–143.
92. *Макашова Н.В., Бабенкова И.В., Теселкин Ю.О.* Антиоксидантная активность слезной жидкости у больных первичной открытоугольной глаукомой // *Вестн. офтальмол.*— 1999.— № 5.— С. 3–4.
93. *Винецкая М.И., Иомдина Е.Н., Тарутта Е.П. и др.* Значение показателей перекисного окисления липидов и антирадикальной защиты слезной жидкости для прогнозирования и лечения осложненной близорукости // *Вестн. офтальмол.*— 2000.— № 5.— С. 54–56.
94. *Aksoy H., Keles S., Kocer I., Akcay F.* Diabetic cataract and the total antioxidant status in aqueous humor // *Clin. Chem. Lab. Med.*— 2001.— Vol. 39, № 2.— P. 143–145.
95. *Ferreira S.M., Lerner S.F., Brunzini R. et al.* Oxidative stress markers in aqueous humor of glaucoma patients // *Amer. J. Ophthalmol.*— 2004.— Vol. 137, № 1.— P. 62–69.
96. *Burlingame J.M., Esfandiari N., Sharma R.K. et al.* Total antioxidant capacity and reactive oxygen species in amniotic fluid // *Obstet Gynecol.*— 2003.— Vol. 101, № 4.— P. 756–761.
97. *Vanderjagt D.J., Okolo S.N., Romero L., Millson M. et al.* Lead levels in the milk of Fulani women in Nigeria // *J. Natl. Med. Assoc.*— 2001.— Vol. 93, № 3.— P. 104–108.
98. *Szczepanska M., Kozlik J., Skrzypczak J., Mikolajczyk M.* Oxidative stress may be a piece in the endometriosis puzzle // *Fertil. Steril.*— 2003.— Vol. 79, № 6.— P. 1288–1293.
99. *Lewis S.E., Boyle P.M., McKinney K.A. et al.* Total antioxidant capacity of seminal plasma is different in fertile and infertile men // *Fertil. Steril.*— 1995.— Vol. 64, № 4.— P. 868–870.
100. *Hendin B.N., Kolettis P.N., Sharma R.K. et al.* Varicocele is associated with elevated spermatozoal reactive oxygen species production and diminished seminal plasma antioxidant capacity // *J. Urol.*— 1999.— Vol. 161, № 6.— P. 1831–1834.

101. *Siciliano L., Tarantino P., Longobardi F. et al.* Impaired seminal antioxidant capacity in human semen with hyper-viscosity or oligoasthenozoospermia // *J. Androl.*— 2001.— Vol. 22, № 5.— P. 798–803.
102. *Rhemrev J.P., Menkveld R., Roseboom T.J. et al.* The acrosome index, radical buffer capacity and number of isolated progressively motile spermatozoa predict IVF results // *Hum. Reprod.*— 2001.— Vol. 16, № 9.— P. 1885–1892.
103. *Potts R.J., Jefferies T.M., Notarianni L.J.* Antioxidant capacity of the epididymis // *Hum. Reprod.*— 1999.— Vol. 14, № 10.— P. 2513–2516.
104. *Арефьева И.А., Демчук М.Л., Артарян А.А. и др.* Исследование процессов свободнорадикального окисления липидов в ликворе детей с гидроцефалией // *Вопр. мед. химии.*— 1998.— Т. 44, № 4.— С. 388–392.
105. *Бобырев В.Н., Почерняева В.Ф., Стародубцев С.Г. и др.* Специфичность систем антиоксидантной защиты органов и тканей — основа дифференцированной фармакотерапии антиоксидантами // *Экспер. и клин. фармакол.*— 1994.— Т. 57, № 1.— С. 47–54.
106. *Annuk M., Fellstrom B., Akerblom O. et al.* Oxidative stress markers in pre-uremic patients // *Clin. Nephrol.*— 2001.— Vol. 56, № 4.— P. 308–314.

Поступила в редакцию 20.09.2004 г.
Рецензент *М.Я.Малахова.*

МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ (бывший ГИДУВ)

Все виды диагностики и лечения у лучших специалистов Санкт-Петербурга. Добросердечное отношение, современные технологии, новейшее оборудование, при госпитализации — комфортные условия пребывания.

ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ КЛИНИКА ТРУДНОГО ДИАГНОЗА

- сердечно-сосудистые заболевания
- ревматические заболевания
- заболевания желудочно-кишечного тракта и других органов

ХИРУРГИЧЕСКАЯ КЛИНИКА НОВЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ

- пластическая хирургия
- сердечно-сосудистая хирургия
- лапароскопическая хирургия
- ортопедия (эндопротезирование)
- лечение заболеваний органов брюшной полости

СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР

Все виды стоматологической помощи взрослым и детям.
Компьютерная радиовизиография, ортопантограммы, рентгенограммы.

КОНСУЛЬТАТИВНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР

Адрес: ст. м. Чернышевская, Парадная ул., 2.
Тел. 273-86-09; тел./факс: 279-59-68.
Тел. стоматологии: 275-15-53.

УДК 547.96:616.9

СИСТЕМА ИНТЕРФЕРОНА ПРИ НЕКОТОРЫХ ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

В.И.Симаненков, В.И.Мазуров, К.В.Раймиев, В.С.Немировский, Т.В.Спиридонова
Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, Россия

INTERFERON SYSTEM UNDER SOME IMMUNO-INFLAMMATION DISEASES

V.I.Simanenkov, V.I.Mazurov, K.V.Raimuev, V.S.Nemirowsky, T.V.Spiridonova
Medical Academy of Postgraduate Studies, St.Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2005 г.

Интерферон — важнейший фактор, регулирующий защитные системы организма: иммунную и эндокринную. У больных с ревматоидным артритом, реактивным артритом, неспецифическим язвенным колитом исследовали состояние интерферонового статуса. У пациентов всех трех групп обнаружены идентичные изменения: повышение содержания спонтанного и снижение — индуцированного интерферона. Это позволяет предположить, что нарушение интерферонового статуса ведет к возникновению заболеваний. Конкретная патология определяется другими причинами. Интерфероновый статус зависит от активности процесса и тяжести заболевания.

Interferon is the important factor of immune and endocrine regulation. The interferon status was investigated in patients with rheumatoid arthritis, reactive arthritis and ulcerative colitis. In all groups the identical disorders were found out: the increase of the level of spontaneous and the decrease of induced interferon. Therefore it could be supposed that the alterations in the interferon status may lead to a disease. The type of the disease depends on some other causes. The interferon status is influenced by the activity and the course of the disease.

ВВЕДЕНИЕ

Интерфероны (ИФН) являются группой белков различного происхождения, объединенных общим свойством — наличием противовирусной активности. Однако исследования последних лет показали, что, кроме подавления репликации вирусов, ИФН обладают и другими важными биологическими свойствами, такими как регуляция различных клеточных функций и активация защитных механизмов макроорганизма против инфекций и раковых клеток.

Идентифицировано несколько типов ИФН, имеющих как структурные, так и функциональные различия. ИФН и клетки-мишени для действия ИФН объединяют понятием «система интерферона». К ней привлечено внимание широкого круга клиницистов и ученых, пытающихся с помощью анализа этой системы понять патогенетические механизмы ряда хронических заболеваний и найти новые методы терапии. Известно, что в основе многих воспалительных болезней лежат иммунные нарушения, тесно сопряженные с функционированием клеточного и гуморального звеньев иммунитета, а также с системой интерферона [1].

ИФН оказывают влияние на клетки опосредованно через синтез нуклеиновых кислот, активируя ингибиторы трансляции или ферменты, приводящие к деградации чужеродной генетической информации. Они синтезируются и секретируются в ответ на внешние стимулы и проявляют активность, взаимодействуя со специфическими поверхностными рецепторами клеток, расположенными на клеточной мембране [2].

ИФН оказывают выраженное корректирующее влияние на клетки иммунной системы и цитокины, воздействуют на кроветворные стволовые клетки и клетки-предшественники, снижая их колониобразующую способность. Они также угнетают сенсibilизацию и пролиферацию Т-лимфоцитов, усиливая при этом активность эффекторных элементов (и наоборот). Все типы ИФН воздействуют на активность натуральных киллеров, усиливают образование монокинов, выступают в качестве регуляторов интерлейкинового каскада, системы комплемента [3]. Тесная связь отмечается также между ИФН, эндокринной системой и ЦНС [4].

Показано разнонаправленное изменение активности Т-супрессоров под действием ИФН-α.

У людей с исходно повышенной супрессией он может приводить к ее уменьшению, а с пониженной — к усилению. ИФН- γ также способен стимулировать макрофаги, индуцировать генерацию Т-супрессоров [5].

Роль интерферонов в регуляции В-клеточного ответа заключается в поддержании пролиферации В-лимфоцитов и стимуляции их дифференцировки в иммуноглобулинсекретирующие плазмциты [2]. Важным аспектом иммунорегуляторной функции ИФН является их макрофагаактивирующая способность, что связано с повышением экспрессии на макрофагах Fc-рецепторов и антигенов главного комплекса гистосовместимости II класса [6]. ИФН ингибируют синтез коллагена в фибробластах человека более чем на 50%, а ИФН- α , кроме того, избирательно снижает количество молекул проколлагена, но при этом оба вида ИФН не влияют на деградацию молекул коллагена [7].

Таким образом, становится очевидным, что система ИФН, осуществляя контроль генетического постоянства клеток, оказывает регуляторное воздействие на многие гомеостатические функции организма человека. Изучение важной роли ИФН при аутоиммунных заболеваниях открывает новые возможности в их диагностике, профилактике и лечении [2, 3].

Особенности функционирования системы интерферона при ревматоидном артрите

Несмотря на достижения современной медицины, многие аспекты патогенеза ревматоидного артрита (РА) остаются предметом дискуссий. Некоторые исследователи отмечают, что у больных с РА сывороточный ИФН при pH 2,0 полностью или частично утрачивает свою антивирусную активность, поэтому он был идентифицирован как кислотолабильный — ИФН II типа (ИФН- γ). При использовании поликлональных антисывороток удалось доказать, что большая часть определяемого в сыворотке ИФН, несмотря на кислотолабильность, серологически идентична ИФН- α . В дальнейших исследованиях кислотолабильный ИФН- α (КЛИФН- α) также был обнаружен в сыворотках крови больных с РА, системной красной волчанкой, СПИДом и саркомой Капоши. Его удалось выделить *in vitro* при стимуляции сенсibilизированных лимфоцитов вирусом гриппа и индукции Т-клеток и моноцитов вирусом ньюкаслской болезни. Описано спонтанное образование КЛИФН- α некоторыми субпопуляциями В-лимфоцитов человека при РА. Вопрос о функциональной полноценности и патогенетическом

значении КЛИФН- α при РА остается открытым. Вероятным механизмом его вовлечения в патологический процесс, по мнению многих отечественных и зарубежных авторов, может являться блокада рецепторов к ИФН- α на натуральных киллерах, что ведет к пролонгированию воспалительного процесса [8, 9].

Принципиально новый взгляд на проблему циркулирующего ИФН отражен в работе S.Shiozawa и соавт., которые, применив чувствительный радиоиммунный метод с использованием поликлональной анти- α -ИФН сыворотки, выявили в человеческой плазме крови наличие ИФН- α -подобной субстанции (α -ИФ-ПС), представляющей собой фрагменты молекулы ИФН- α , не проявляющие биологической активности в отношении цитопатического действия тест-вируса [10]. Показано достоверное снижение содержания α -ИФ-ПС в плазме крови больных как с активным, так и с неактивным РА по сравнению со здоровыми донорами. В ряде работ зафиксировано повышенное количество ИФН обоих типов у больных с РА с проявлениями васкулита. В то же время снижение концентрации α -ИФ-ПС при РА, по мнению ряда авторов, является важным аргументом в пользу терапевтического применения ИФН- α у этих пациентов [2, 10].

Оценка различными исследователями способности лейкоцитов при РА к синтезу ИФН также неоднозначна. Выявлено достоверное снижение способности мононуклеаров периферической крови (МНПК) больных с РА продуцировать ИФН- α в ответ на индукцию вирусом Ньюкастла и ИФН- γ в ответ на индукцию ФГА и Кон-А в зависимости от степени активности процесса [6]. Отмечается снижение способности к выработке всех типов ИФН при РА. Имеются доказательства, что МНПК больных с активным РА при стимуляции ФГА вырабатывают достоверно меньше ИФН- γ , чем МНПК больных с неактивным РА и здоровых доноров. При этом фагоцитарная активность в сравниваемых группах пациентов существенно не различалась. В то же время имеются данные о нормальной продукции ИФН- γ лейкоцитами больных с РА [9, 11]. В основе подобных расхождений могут лежать разные методологические подходы.

Особенности функционирования системы интерферона при реактивном артрите

Имеются данные о повышенном содержании ИФН в сыворотке периферической крови больных с реактивным артритом (РКА), особенно

увеличивается концентрация иммунного интерферона II типа [12, 13]. В отношении индуцированной способности клеток крови пациентов с РКА вырабатывать ИФН данные литературы противоречивы. Имеются сообщения о снижении индуцированной продукции интерферона лейкоцитами *in vitro*, а также о повышенном выделении ИФН (особенно ИФН- γ лимфоцитами) в ответ на различные митогены [2, 8, 13].

ИФН- γ ингибирует цикл развития хламидий в макрофагах посредством индукции выработки метаболитов кислорода, оказывающих микробицидное действие. ИФН- γ способен подавлять рост хламидий в эпителиальных клетках, а также развитие артрита, индуцированного мембраной стрептококка [7].

Особенности функционирования системы интерферона при неспецифическом язвенном колите

Неспецифический язвенный колит (НЯК) — заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся развитием некротизирующего воспалительного процесса слизистой оболочки толстого кишечника с образованием язв, геморрагий и гноя. Большинство авторов признают, что в слизистой оболочке толстой кишки при язвенном колите происходит иммунное воспаление. Ведущую роль в этом воспалении играет дисбаланс регуляторных цитокинов. К таким цитокинам относятся и интерфероны. В то же время имеются данные литературы о высокой частоте встречаемости вирусных гепатитов и герпетической инфекции среди больных с язвенным колитом [14]. Это позволяет предполагать наличие дефектов в противовирусной защите.

При исследовании спонтанной продукции ИФН в сыворотке крови у больных с активной стадией НЯК у 68% не отмечалось повышения содержания сывороточного ИФН- α . Также не найдено статистически достоверных различий в содержании сывороточного ИФН- α у больных с НЯК, болезнью Крона и здоровых добровольцев [15]. М.Г.Гаджиева обнаружила выраженные нарушения в интерферонпродуцирующей способности больных с НЯК [16]. Наблюдалось резкое снижение содержания α - и β -ИФН при стимуляции лейкоцитов у больных с НЯК. Обнаружена прямая корреляционная связь между тяжестью заболевания и дефектами синтеза ИФН. Содержание ИФН в сыворотке крови у наблюдаемых больных также было сниженным.

При исследовании ИФН в слизистой оболочке кишечника обнаружено снижение спонтан-

ной секреции ИФН- γ CD3-лимфоцитами и клетками собственной пластинки слизистой оболочки толстой кишки [17–19]. Y.Tsukada и соавт. (2002) обнаружили повышение экспрессии генов ИФН- γ на слизистой оболочке больных с НЯК [20]. Повышение синтеза ИФН- γ CD8-лимфоцитами слизистой оболочки было отмечено рядом авторов [21]. В других исследованиях не было получено повышения продукции ИФН- γ в ответ на микробные стимуляторы [22].

При применении ИФН- γ и ИФН- α удалось достичь ремиссии НЯК [23, 24].

Таким образом, данные литературы по состоянию системы ИФН при НЯК несколько противоречивы, что может быть связано с разными факторами, в том числе и лабораторными показателями, но указывают на важность изучения роли системы ИФН в патогенезе этого заболевания.

Целью данной работы являлось сравнительное изучение состояния системы ИФН при разных аутоиммунных заболеваниях, общим признаком которых было наличие у пациентов артрита. Были обследованы больные с РА, РКА, НЯК. Как известно, при этих заболеваниях имеются разнообразные иммунопатологические реакции и предполагается вирусный генез у части больных [2, 14, 25].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами обследованы 72 больных с ревматоидным артритом, 58 больных с РКА и 62 больных с НЯК. В качестве контрольной группы обследованы 36 практически здоровых людей сопоставимого возраста и пола. Интерфероновый статус (ИС) оценивали микрообъемным методом, разработанным Р.Ю.Ариненко и соавт. (Патент № 2159936 от 27.10.2000 г.).

Средний возраст больных с РА составил $47 \pm 1,4$ года, длительность заболевания в среднем $6,5 \pm 0,7$ года. Большинство больных с РА составили женщины — 54 (75%). Начало заболевания приходилось на наиболее трудоспособный возраст — $40,5 \pm 0,7$ года. У больных с серонегативным РА чаще отмечались сопутствующие заболевания вирусной и бактериальной этиологии (69%), при серопозитивном РА они встречались только у 20% пациентов.

Средний возраст больных с РКА составил $30 \pm 1,8$ года (мужчин — $30 \pm 2,1$ года, женщин — $30 \pm 3,8$ года). Средняя длительность заболевания — $2,0 \pm 0,7$ года (у мужчин — $2,5 \pm 0,9$ года, у женщин — $0,8 \pm 0,6$ года). РКА имел урогени-

тальный (15 случаев), энтерогенный (31 случаев) и носоглоточный (7 случаев) генез.

Средний возраст больных с НЯК составил $44,4 \pm 11,4$ года, продолжительность заболевания $7,8 \pm 2,6$ года. В 29% случаев выявлено инфицирование пациентов с НЯК вирусами гепатита В и С и в 86% случаев — вирусом простого герпеса, что подтверждает данные других авторов о высокой распространенности этих инфекций среди больных с НЯК [25]. У больных с РА отмечалась более высокая активность воспалительного процесса, чем у больных с РКА. Показатели СОЭ, ЦИК, Ig G, щелочной фосфатазы были достоверно выше при РА. Кроме того, у больных с РА отмечалось снижение количества эритроцитов в периферической крови, концентрации гемоглобина и сывороточного железа, цветового показателя. В то же время содержание лимфоцитов и моноцитов в периферической крови, общего билирубина, меди и кальция у пациентов с РКА было выше, чем у больных с РА. Также при РА был более выражен плазмцитоз периферической крови и выше содержание церулоплазмина в сыворотке периферической крови. Другие лабораторные показатели, кроме количества нейтрофилов, достоверно не различались.

Согласно полученным нами данным, при обследовании 36 здоровых доноров концентрация сывороточного ИФН (сИФН) колебалась от 0 МЕ/мл до 10 МЕ/мл (в среднем $6 \pm 3,6$ МЕ/мл). Данные литературы дают основание считать, что у здорового человека содержание ИФН в сыворотке периферической крови обычно не превышает 6 МЕ/мл [2].

В группе больных с РА (72 пациента) показатели сИФН на момент госпитализации в среднем составили $28,2 \pm 1,84$ МЕ/мл и были достоверно выше, чем в контрольной группе здоровых доноров ($p < 0,001$) (рис. 1).

При изучении изменения концентрации сИФН в зависимости от степени активности заболевания было выявлено более высокое содержание ИФН в группе больных с РА со II степенью активности заболевания ($34 \pm 2,6$ МЕ/мл), по сравнению с пациентами с I и III степенями активности. В этих группах содержание сИФН существенно не различалось и составляло в среднем $23,1 \pm 1,6$ МЕ/мл и $20,5 \pm 2,3$ МЕ/мл соответственно. Следует отметить тот факт, что у нескольких больных с РА с III степенью активности и длительным периодом обострения заболевания концентрация сИФН в сыворотке периферической крови при использовании нашей

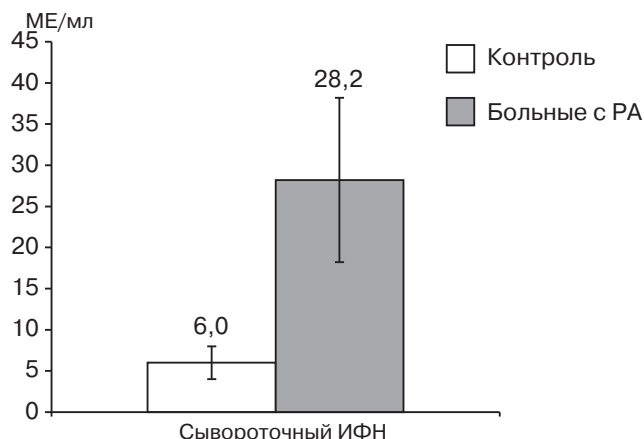


Рис. 1. Содержание сИФН у больных с РА и обследованных контрольной группы.

биологической методики практически не определялась. Можно полагать, что это связано со снижением выработки ИФН у больных с РА с III степенью активности заболевания в результате истощения функциональных резервов клеток-продуцентов при длительном течении аутоиммунного воспалительного процесса.

Содержание сИФН у больных с серопозитивным РА оказался статистически достоверно выше, чем в группе больных с серонегативным РА, средние данные составили $29,8 \pm 1,9$ МЕ/л и $22,6 \pm 2,3$ МЕ/мл соответственно ($p < 0,05$). Эти группы различались также по некоторым клинико-лабораторным показателям.

При анализе полученных данных установлено значительное снижение индуцированной продукции ИФН (иИФН) у больных с РА по сравнению с контрольной группой. Полученные данные представлены на рис. 2.

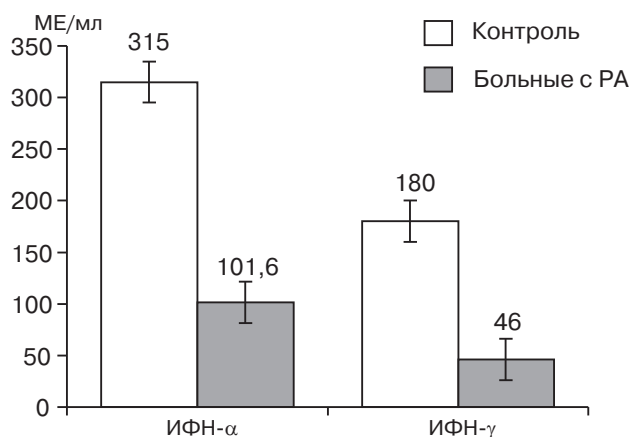


Рис. 2. Уровень продукции иИФН до лечения у больных с РА и обследованных контрольной группы.

Более значимо у обследованных пациентов была снижена продукция иИФН-γ. Полученные результаты совпадают с данными литературы,

свидетельствующими о снижении способности иммунокомпетентных клеток к выработке ИФН под действием стандартных индукторов [23]. Это, по-видимому, связано с истощением функциональных резервов клеток-продуцентов в процессе их длительной эндогенной активации в результате прогрессирования заболевания процесса. Не исключается, что у больных с РА происходит снижение чувствительности рецепторов или их блокирование антигенами или иммунными комплексами. Стимулируемые ИФН не обладают цитопротекторным действием в отношении вирусов, т. е. в биологических методиках определяется активность аномального ИФН [9, 26].

Способность ИФН изменять фенотип макрофагов делает его одним из важных факторов, участвующих в процессах хронического местного воспаления [27].

Интерфероновый статус при реактивном артрите

В группе больных с РКА содержание ИФН в сыворотке периферической крови было достоверно выше, чем в контрольной группе — $24,4 \pm 2,1$ МЕ/мл и $6 \pm 3,6$ МЕ/мл соответственно ($p < 0,001$) (рис. 3).

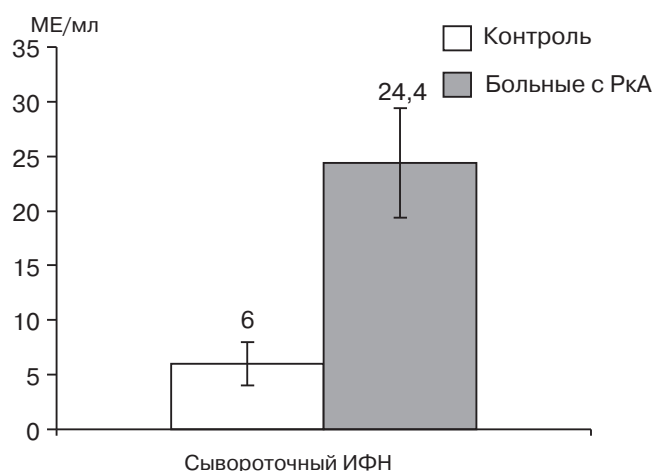


Рис. 3. Содержание сИФН в контрольной группе и у больных с РКА.

Различий в содержании сИФН у больных с РКА в зависимости от пола, возраста, степени активности заболевания и вида инфекции, вызвавшей поражение суставов, не выявлено. У больных с РКА с лихорадкой отмечены более высокие значения сИФН ($31,6 \pm 3,5$ МЕ/мл), в отличие от больных с РКА с нормальной температурой тела ($19,8 \pm 2,1$ МЕ/мл, $p < 0,001$). Этот факт свидетельствует об усилении продукции ИФН при повышении температуры тела.

При исследовании стимулированной продукции ИФН- α/β и ИФН- γ лейкоцитами перифе-

рической крови нами получены достоверные отличия результатов у больных с РКА и у здоровых доноров в группе контроля. Продукция иИФН- α/β и ИФН- γ у больных с РКА при поступлении в стационар была достоверно ниже (иИФН- α/β — $144,7 \pm 13,1$ МЕ/мл, иИФН- γ — $56,8 \pm 4,9$ МЕ/мл), чем у здоровых доноров ($315 \pm 12,5$ МЕ/мл и $180 \pm 10,8$ МЕ/мл соответственно, $p < 0,001$) (рис. 4).

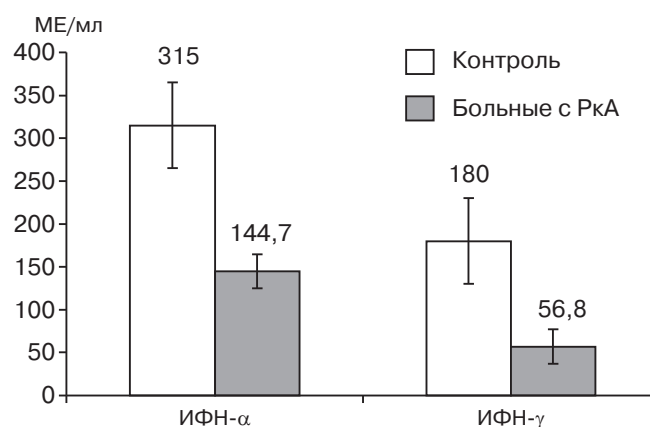


Рис. 4. Индуцированная продукция ИФН- α и ИФН- γ у больных с РКА в сравнении с контрольной группой.

При анализе продукции иИФН- α/β у различных групп больных с РКА, разделенных по этиологическому фактору, нами выявлено, что угнетение индуцированной продукции ИФН- α было наименьшим в группе с энтероколитическим РКА ($148,7 \pm 7,9$ МЕ/мл) по сравнению с урогенитальным ($139,6 \pm 15,3$ МЕ/мл) и носоглоточным ($133,1 \pm 9,7$ МЕ/мл).

Способность клеток-продуцентов больных с РКА отвечать на стандартные индукторы снижается, видимо, из-за истощения их функциональных резервов в связи как с выработкой ИФН в ответ на внедрение возбудителя в организм, так и с расходом его в процессе развития иммунных нарушений.

У больных с РКА также была выявлена отрицательная корреляционная связь между содержанием иИФН- γ и такими лабораторными показателями активности заболевания, как концентрация фибриногена ($r = -0,36$, $p < 0,05$), сиаловых кислот ($r = -0,43$, $p < 0,01$) и СОЭ ($r = -0,40$, $p < 0,01$). Это подтверждает имеющиеся в литературе данные о том, что продукционная способность системы ИФН отражает активность иммунновоспалительного процесса у больных с РКА [2, 28].

Интерфероновый статус при язвенном колите

У всех больных до лечения показатель сИФН был повышен в 2–3 раза по сравнению с конт-

рольной группой ($23,1 \pm 0,63$ МЕ/мл). Это можно связать в первую очередь с персистенцией вируса, что подтверждается клиническими данными. При изучении содержания иИФН обнаружилось значительное его снижение: продукция ИФН- α/β составила $134 \pm 6,8$ МЕ/мл, продукция ИФН- γ — $78,6 \pm 14,4$ МЕ/мл. В 51,6% случаев был выявлен дисбаланс индукции ИФН.

Нарушение концентрации иИФН при НЯК отметили и другие авторы [15].

При сопоставлении тяжести течения НЯК с уровнем продукции ИФН были выявлены следующие закономерности. Содержание ИФН в сыворотке крови статистически не различалось при легком и среднетяжелом НЯК. Содержание иИФН зависело от тяжести процесса и активности воспаления. Так, при легкой степени заболевания отмечалась умеренная реакция системы интерферона. Среднее содержание сИФН составило $23,4 \pm 0,77$ МЕ/мл. Продукция иИФН- α/β составила $153,5 \pm 9,2$ МЕ/мл, а продукция иИФН- γ — $99,2 \pm 24,3$ МЕ/мл. При среднетяжелом течении НЯК показатели продукции ИФН достоверно отличались от таковых при легкой степени заболевания. Продукция сИФН составляла $22,8 \pm 0,49$ МЕ/мл. Продукция иИФН- α/β составляла $115 \pm 4,5$ МЕ/мл, а иИФН- γ — $58 \pm 4,6$ МЕ/мл. Зависимость продукции ИФН от тяжести течения заболевания представлена на рис. 5.

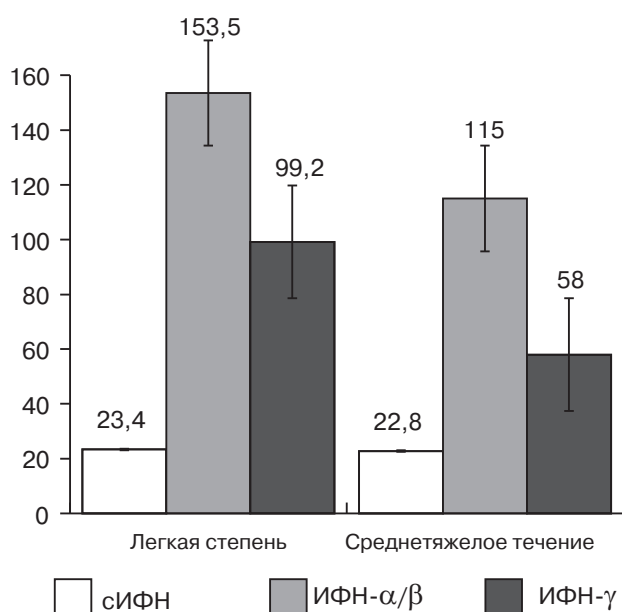


Рис. 5. Зависимость интерферонов статуса от активности и тяжести НЯК.

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о том, что при РА, РКА и НЯК имеют-

ся сходные нарушения системы интерферона. Объединяют эти заболевания также генетическая предрасположенность больных к иммунному воспалению [29], роль инфекции в этиологии заболеваний, наличие хронических очагов инфекции и дисбактериоза [30]. Содержание ИФН в сыворотке крови у пациентов всех трех групп значительно превышает норму и достоверно не различается при разной патологии. По данным литературы, наблюдается повышение содержания ИФН в сыворотке периферической крови больных с РА, системной красной волчанкой, системной склеродермией, с синдромом Шегрена. Доказано, что ИФН является маркером выраженности аутоиммунного процесса, а повышение его содержания направлено на подавление гиперактивации клеточного и гуморального иммунитета [3, 9, 31].

Повышение содержания ИФН в сыворотке крови может быть следствием персистенции вирусов и бактерий в организме больных. Длительная стимуляция персистирующим агентом может приводить к истощению системы ИФН. Это и наблюдалось при сравнении показателей у пациентов с РА, РКА и НЯК. При всех трех заболеваниях достоверно снижена продукция ИФН- α/β и ИФН- γ . При сравнении концентраций иИФН- α/β и ИФН- γ при этих заболеваниях достоверных различий между ними не обнаружено. В то же время выявлена обратная зависимость между степенью активности воспаления при заболеваниях и содержанием индуцированного ИФН. Можно предполагать, что высокая концентрация ИФН может играть протекторную роль, а снижение индуцированной продукции ИФН (резервных способностей) до определенного уровня создает условия для манифестации изучавшихся заболеваний.

Обнаруженное снижение концентрации ИФН- α/β и ИФН- γ явилось основанием для назначения индукторов ИФН при РА, РКА, НЯК. Лечение этими препаратами может повысить содержание ИФН до уровня, препятствующего дальнейшему прогрессированию заболеваний. Результаты проведенного нами изучения возможности применения индукторов ИФН в лечении ряда заболеваний будут представлены в следующей статье.

ВЫВОДЫ

1. Интерферон — важнейший показатель иммунной системы, участвующий в патогенезе различных иммуногенетических заболеваний, в генезе которых играет роль инфекционный фактор.

2. С усилением активности воспалительного процесса и тяжести заболевания уменьшается индуцированная продукция интерферона- α/β и интерферона- γ .

3. При ревматоидном артрите, реактивном артрите и неспецифическом язвенном колите

имеются сходные изменения интерферонового статуса. Содержание спонтанного интерферона в сыворотке крови значительно выше, чем у здоровых людей, концентрация индуцированного интерферона- α/β и интерферона- γ значительно ниже, чем в норме.

ЛИТЕРАТУРА

1. Combe B. Immunologie de la polyarthrite rhumatoide. Influence des traitements de fond // Rev. Rhum. Nat. Osteoaritic.— 1989.— Vol. 56, № 5.— P. 30–32.
2. Ершов Ф.И. Система интерферона в норме и при патологии.— М.: Медицина, 1996.— 238 с.
3. Жданов В.М., Ершов Ф.И. Роль интерферона в гомеостазе // Вопр. вирусол.— 1983.— Т. 28, № 6.— С. 757–761.
4. Семенов Б.Ф., Каулен Д.Р., Баландин И.Г. Клеточные и молекулярные основы противовирусного иммунитета.— М.: Медицина, 1982.— 239 с.
5. Чередеев А.Н., Потапова А.А., Черменева Л.М., Левина З.М. Регуляция пролиферативной и супрессивной активности лимфоцитов периферической крови человека рекомбинированным α -интерфероном // Лаб. дело.— 1987.— № 9.— С. 685–689.
6. Hamburg S.I., Cassell G.H., Rabinovitch M. Relationship between enhanced macrophage phagocyte activity and the induction of interferon by Newcastle disease virus in mice // J. Immunol.— 1980.— Vol. 124, № 3.— P. 1360–1364.
7. Rathakrishnan C., Tiku K., Raghavan A. et al. Release of oxygen radicals by articular chondrocytes: a study of luminol-dependent chemiluminescence and hydrogen peroxide secretion // J. Bone Miner. Res.— 1992.— Vol. 7, № 10.— P. 1139–1148.
8. Fischer D.G., Rubinstein M. Spontaneous production of gamma interferon and acid labile alfa interferon by subpopulations of human mononuclear cells // Cell. Immunol.— 1983.— Vol. 81, № 2.— P. 426–434.
9. Hooks J., Moutsopoulos H., Notkins A. The role of interferon in immediate hypersensitivity and autoimmune diseases // Ann. N.-Y. Acad. Sci.— 1980.— Vol. 350, № 1.— P. 21–32.
10. Shiozawa S., Chihara K., Shiozawa K. et al. A sensitive radioimmunoassay for α -interferon-like substance in the plasma of healthy individuals and rheumatoid arthritis patients // Clin. Exp. Immunol.— 1986.— Vol. 66, № 1.— P. 77–87.
12. Шиплев С.А., Раймуев К.В., Зоткин Е.Г. Интерфероновый статус у больных с хроническим течением реактивных артритов хламидийной этиологии // Клин. лаб. диагностика.— СПб., 1996.— С. 137.
13. Seitz M., Lemmel E.M., Homfeld J. et al. Enhanced interferon-gamma production by lymphocytes induced by a mitogen from mycoplasma arthritidis in patients with ankylosing spondylitis // Rheumatol. Int.— 1989.— Vol. 9, № 2.— P. 85–90.
14. Biancone L. Hepatitis virus infectinc in inflammatory bowel disease (IBD): a multicenter GISC study // 8th Un. Europ. Gastroenterol. week.— 2000.— Brussels, 2000.
15. Nielsen O.H., Elmgreen J., Ahnfelt-Ronne I. Serum interferon activity in inflammatory bowel disease. Arachidonic acid release and lipoxygenation activated by alpha-class interferon in human neutrophils. Inflammation // Clin. Exp. Immunol.— 1988.— Vol. 12, № 2.— P. 169–179.
16. Гаджиева М.Г. Применение индукторов интерферона циклоферона и амиксина в комплексном сечении больных неспецифическим язвенным колитом: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук.— М., 2001.— 20 с.
17. Gotteland M., Lopez M., Munoz C et. al. Local and systemic liberation of proinflammatory cytokines in ulcerative colitis // Dig. Dis. Sci.— 1999.— Vol. 44, № 4.— P. 830–835.
18. Schmit A., Van Gossum A., Carol M. et. al. Diversion of intestinal flow decreases the numbers of interleukin 4 secreting and interferon gamma secreting T lymphocytes in small bowel mucosa // Gut.— 2000.— Vol. 46, № 1.— P. 40–45.
19. Van Damme N, De Keyser F, Demetter et. al. The proportion of Th1 cells, which prevail in gut mucosa, is decreased in inflammatory bowel syndrome // Clin. Exp. Immunol.— 2001.— Vol. 125, № 3.— P. 383–390.
20. Tsukada Y., Nakamura T., Imura M. et. al. Cytokine profile in colonic mucosa of ulcerative colitis correlates with disease activity and response to granulocytapheresis // Gastroenterol.— 2002.— Vol. 97, № 11.— P. 2820–2828.
21. Bisping G., Luger N., Lutke-Brintrup S., et. al. Patients with inflammatory bowel disease (IBD) reveal increased induction capacity of intracellular interferon-gamma (IFN-gamma) in peripheral CD8+ lymphocytes co-cultured with intestinal epithelial cells // Clin. Exp. Immunol.— 2001.— Vol. 123, № 1.— P. 15–22.
22. Olsen I., Wiker H.G., Johnson E. et al. Elevated antibody responses in patients with Crohn's disease against a 14-kDa secreted protein purified from Mycobacterium avium subsp. Paratuberculosis // Scand. J. Immunol.— 2001.— Vol. 53, № 2.— P. 198–203.
23. Madsen S.M., Schlichting P., Davidsen B. et. al. An open-labeled, randomized study comparing systemic interferon-alpha-2A and prednisolone enemas in the treatment of left-sided ulcerative colitis // Amer. J. Gastroenterol.— 2001.— Vol. 96, № 6.— P. 1681–1684.

24. *Musch E., Andus T., Malek M.* Induction and maintenance of clinical remission by interferon-beta in patients with steroid-refractory active ulcerative colitis-an open long-term pilot trial // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2002.— Vol. 16, № 7.— P. 1233–1239.
25. *Виноград Н.А.* Эффективность интерферона и его индукторов при экспериментальной хламидийной инфекции: Автореф. дисс... д-ра мед. наук.— М., 1990.— 25 с.
26. *Bernier J., Reuter A., Vrinds-Gavert Y., Franshimant P.* Radioimmunassay of leucocyte α -IFN and its application to same clinical conditions // *J. Nucl. Med.*— 1984.— Vol. 25, № 7.— P. 765–769.
27. *Михеенко Т.В., Ширинский В.С., Лозовой В.П.* Характеристика функциональной активности моноцитов периферической крови больных ревматоидным артритом // *Ревматология.*— 1988.— № 4.— С. 43–47.
28. *Мазуров В.И., Лула А.М., Стернин Ю.И., Раймиев К.В.* Системная энзимотерапия в комплексном лечении ревматических заболеваний // *Мат. II междунар. конф. по системной энзимотерапии.*— СПб., 1996.— С. 31–42.
29. *Белоусова Е.А.* Резистентные формы воспалительных заболеваний кишечника: Автореф. дисс... д-ра мед. наук.— М., 1998.— 38 с.
30. *Немировский В.С., Симаненков В.И.* Исследование микробиоциноза слизистых больных неспецифическим язвенным колитом до и после лечения циклофероном и вобэнзимом // *Гастробюллетень СПб.*— 2000.— № 1–2.— С. 62.
31. *Hooks J., Moutsopoulos H., Zeis S. et al.* Immune interferon in the circulation of patients with autoimmune disease // *N. Engl. J. Med.*— 1979.— Vol. 301, № 1.— P. 5–8.

Поступила в редакцию 1.08.2003 г.
Рецензент *Н.А.Беляков*.

**КАФЕДРА НЕФРОЛОГИИ И ЭФФЕРЕНТНОЙ ТЕРАПИИ
САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ**

Проводит подготовку специалистов по эфферентным методам коррекции

Мы рады пригласить врачей и преподавателей на обучение в новую клинику Центра гемокоррекции, оснащенную современным оборудованием для сорбционных, аферезных и диализных методов детоксикации и метаболической коррекции.

Наш новый адрес:

Санкт-Петербург, ул. Комсомола, д. 4.

Тел.: (812) 542-30-88.

Адрес учебной части СПбМАПО: 191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., д. 41.

Тел.: (812) 272-63-43.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК 612.017.4:612.118.22:615.372:615.322

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПЕРОРАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ НЕЙТРАЛЬНОГО АНОЛИТА ДЛЯ ПОВЫШЕНИЯ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ОРГАНИЗМА К ЭКЗОТОКСИНАМ

А.Р.Гутникова, Б.А.Саидханов, К.А.Махмудов, Г.Ф.Ишанкулова, А.Х.Касимов
Республиканский специализированный центр хирургии им. акад. В.Вахидова, Ташкент, Узбекистан

EXPERIMENTAL PROVE OF POSSIBILITY OF PERORAL USING OF NEUTRAL ANOLYTE FAR RAISING RESISTENCY OF ORGANISM TO EXOTOXINS

A.R.Gutnikova, B.A.Saidkhanov, K.A.Makhmudov, G.F.Ishankulova, A.Kh.Kasimov
Republican Specialized Center of Surgery named after academician V.Vakhidov, Tashkent, Uzbekistan

© Коллектив авторов, 2005 г.

На белых крысах породы Вистар с массой тела 140–180 г проведены эксперименты, целью которых явилось изучение возможности использования нейтрального анолита в качестве средства, повышающего резистентность организма к неблагоприятным факторам окружающей среды. Показано, что пероральный прием экспериментальными животными раствора нейтрального анолита 2 раза в сутки в течение 2 недель до начала моделирования токсического гепатита уменьшал токсическое действие тетрахлорметана. На основании полученных данных сделан вывод о возможности использования препарата для профилактики отравления гепатотоксичными агентами.

There're run experiments on white rats of Vistar breed in weight 140–180 g which purpose was studying an opportunity of using neutral anolyte in the capacity of drug raising resistency of an organism to adverse factors of an environment. It's shown that peroral application of neutral anolyte by experimental animals 2 times a day within 2 weeks before toxic hepatitis modeling decreased the poisonous action of tetrachlormethane. On the ground of finding conclusion about opportunity of using neutral anolyte for preventionism of hepatotoxic agents poisoning is made.

ВВЕДЕНИЕ

Перед медицинской наукой и практикой все чаще встает проблема несоответствия адаптационных ресурсов организма темпам антропогенно обусловленных изменений окружающей среды, приводящим к росту заболеваемости. Создание условий для «вскрытия» внутренних резервов, повышение резистентности организма к внешней агрессии являются одной из основных задач современной медицины.

На здоровых животных в опытах *in vivo* нами была выявлена способность нейтрального анолита, получаемого путем электрохимического окисления раствора натрия хлорида, изменять активность монооксигеназной системы печени крыс и тем самым оказывать влияние на детоксикационные процессы в организме. Это свойство реализуется независимо от пути поступле-

ния нейтрального анолита в организм: при внутривенном введении препарата, при его контакте с раневой поверхностью или при его пероральном приеме. Ежедневное введение препарата здоровым крысам *per os* на протяжении 14 суток из расчета 5 мл на 100 г массы тела вызывало повышение концентрации микросомальных белков P-450 и b-5 на 15% и 12% соответственно. Это послужило основанием для проведения исследований по изучению возможности использования нейтрального анолита в качестве профилактического средства, обеспечивающего повышение резистентности организма к действию патогенов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования проводились на соматически здоровых крысах породы Вистар. Животные

обоого пола с массой тела 140–180 г были разделены на 3 группы по 15 особей в каждой. 1-я группа служила интактным биоконтролем. У животных 2-й (контрольной) и 3-й (опытной) групп моделировали токсический гепатит по методике А.И.Арчакова [1] путем ежедневного перорального введения 50% масляного раствора четыреххлористого углерода (CCl_4) на протяжении 14 суток из расчета 0,5 мл на 100 г массы тела животного.

Использование этого вещества в качестве гепатотоксического агента было выбрано не случайно. Несмотря на то, что изучение патогенетических механизмов отравляющего действия CCl_4 проводится достаточно давно, дальнейшее углубление исследования данной формы патологии и, особенно, поиск адекватных методов ее терапии являются актуальными как в теоретическом, так и в практическом плане [2, 3]. Данная патологическая модель часто используется в научных исследованиях ввиду ее приближенности к клиническим проявлениям токсического поражения печени. Кроме того, до сих пор вещества этого класса широко применяются в различных областях народного хозяйства и сохраняется реальная опасность отравления ими. Выбор же средств, предназначенных для лечения и профилактики подобных состояний, не слишком широк. К числу таких препаратов относятся травяной состав Rhinax, фикоцин-С, витамин А и некоторые другие [4–6]. Поэтому столь важно расширение арсенала лечебно-профилактических средств, имеющих в распоряжении врачей.

Опытную группу составили животные, которых за две недели до начала моделирования у них токсического гепатита начинали ежедневно по два раза в день поить нейтральным анолитом. Нейтральный анолит получали на отечественной установке «СТЭЛ-1». Активность исходного «маточного» раствора составляет 300 ± 50 мг/л активного хлора, ОВП 700 ± 100 мВ, рН $6,0 \pm 0,5$. Рабочий раствор с содержанием активного хлора 50–100 мг/л получали путем разведения «маточного» раствора стерильным изотоническим раствором натрия хлорида (1:4) непосредственно перед употреблением.

В качестве критерия эффективности применяемого способа терапии использовались концентрация средних молекул (СМ), отношение СМ/общий белок, содержание СЖК, триглицеридов, МДА, АлАТ, АсАТ, активность микросомального окисления.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Как было установлено, предварительный пероральный прием экспериментальными животными раствора нейтрального анолита уменьшал токсическое действие тетрахлорметана. Мы не наблюдали у животных опытной группы увеличения концентрации СМ в плазме крови. На уровне, характерном для интактных животных, оставалось содержание общего белка. Соотношение СМ/общий белок, позволяющее судить о состоянии белоксинтезирующей функции печени, также оставалось в норме. В контрольной группе все эти показатели существенно изменились: увеличение концентрации СМ в 2 раза сопровождалось резким снижением содержания общего белка в 2,1 раза и сдвигом соотношения этих показателей в сторону увеличения доли средномолекулярной пептидной фракции (таблица).

Изучение активности трансаминаз у животных опытной группы существенных отклонений от нормы не выявило. В отличие от них, у животных контрольной группы активность АлАТ возросла на 45%, АсАТ — на 21%.

У животных опытной группы не наблюдалось существенных изменений со стороны показателей липидного спектра, тогда как у животных контрольной группы на 79% возросла концентрация СЖК, а содержание триглицеридов и липопротеидов, напротив, снизилось на 58% и 30% соответственно. Отмеченная динамика обычно наблюдается при изменении липидного обмена с превалированием липолитических процессов и при нарушении секреторной функции печени. О значительных сдвигах метаболизма можно также судить по активации процесса липопероксидации. Концентрация МДА увеличилась в 2,5 раза в плазме крови и на 38% — в ткани печени. В отличие от них, у животных опытной группы содержание МДА в крови и ткани печени также сохранялось на уровне интактных величин.

Таким образом, у животных, прошедших курс превентивной терапии нейтральным анолитом, не отмечалось проявления активации процесса липопероксидации, гиперферментемии, нарушения белкового обмена, обычно характерных для отравления этим гепатотропным ядом. Эффект обуславливался значительной активацией микросомального окисления. Концентрация цитохромов Р-450 и b-5 в опытной группе не только превышала этот показатель у животных контрольной группы, но и на 20% и 40% превосхо-

Таблица

Влияние превентивной терапии нейтральным анолитом на резистентность организма к действию четыреххлористого углерода

Показатель	Интактная (1-я) группа	Контрольная (2-я) группа	p1-2	Опытная (3-я) группа	p2-3	p1-3
Содержание в плазме крови:						
СМ, усл. ед.	0,065±0,007	0,13±0,010	<0,001	0,068±0,010	<0,001	>0,05
Общий белок, г/л	77,7±3,7	36,75±3,97	<0,001	77,1±9,2	<0,001	>0,05
АлАТ, мкмоль/л	263,0±33,1	381,2±11,4	<0,02	265,0±22,4	<0,01	>0,05
АсАТ, мкмоль/л	320,2±29,4	388,7±9,9	<0,05	317,6±14,4	<0,01	>0,05
СЖК, мкмоль/л	158±41,3	283±23	<0,05	155±15,8	<0,01	>0,05
Триглицериды, ммоль/л	1,60±0,45	0,67±0,09	<0,05	1,45±0,27	<0,05	>0,05
Липопротеиды, г/л	2,43±0,09	1,70±0,07	<0,001	2,30±0,08	<0,001	>0,05
МДА, мкмоль/л	2,06±0,19	5,25±0,85	<0,001	2,76±0,23	<0,001	>0,05
Содержание в ткани печени (<0,02):						
МДА, нмоль/проба	2,08±0,16	2,88±0,12	<0,02	2,08±0,10	<0,01	>0,05
Цитохромы, нмоль/мг белка:						
P-450	0,76±0,02	0,44±0,02	<0,001	0,91±0,14	<0,02	>0,05
b-5	0,60±0,03	0,42±0,03	<0,01	0,84±0,12	<0,02	>0,05
P-420	0,28±0,02	0,47±0,02	<0,001	0,26±0,03	<0,001	>0,05

дила таковой у животных интактной группы. Обращает на себя внимание и существенное различие содержания цитохрома P-420 у животных сопоставляемых групп. В случае проведения превентивной терапии нейтральным анолитом этот показатель оставался на уровне интактных величин, тогда как в контрольной группе он был на 67,8% выше.

Следовательно, пероральный прием индуцирует возрастание скорости обновления микросомальных белков, обуславливая повышение детоксикационной функции печени, а следовательно увеличивая резистентность организма к действию патогена.

ВЫВОДЫ

1. Превентивная терапия нейтральным анолитом повышает устойчивость организма к действию тетрахлорметана и может быть использована для профилактики экзогенных отравлений гепатотропными ядами.

2. Использование нейтрального анолита может быть рекомендовано в качестве профилактического средства при работе на химических производствах, а также в сельском хозяйстве для уменьшения опасности отравлений при контакте с пестицидами, гербицидами и другими вредными для человека веществами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арчаков А.И., Карузина И.И. Молекулярные механизмы взаимодействия четыреххлористого углерода с мембранами эндоплазматического ретикулаума печени // Успехи гепатологии.— Рига: Зинатне, 1973.— С. 39—59.
2. Куязов А.М. Новые подходы к коррекции повреждений клеток печени при экзогенных и эндогенных интоксикациях // Новое в диагностике и лечении органов пищеварения.— Ташкент, 1997.— С. 81—83.
3. Фролькис В.В., Кольтовер В.К., Горбань Е.Н. и др. Влияние энтеросорбции на сигналы ЭПР печени крыс разного возраста // Вопр. мед. химии.— 1986.— № 3.— С. 79—81.
4. Dhuley J.N., Naik S.R. Protective effect of Rhinax, a herbal formulation, against CCl₄-induced liver injury and survival in rats // J. Ethnopharmacology.— 1997.— Vol. 56, № 2.— P. 159—164.
5. Elsisi A.E., Earnest D.L., Sipes I.G. Vitamin A potentiation of carbon tetrachloride hepatotoxicity: enhanced lipid peroxidation without enhanced biotransformation // Toxicology & Applied Pharmacology.— 1993.— Vol. 119, № 2.— P. 289—294.
6. Vadiraja B.B., Gaikwad N.W., Madyastha K.M. Hepatoprotective effect of C-phycocyanin: protection for carbon tetrachloride and R-(+)-pulegone-mediated hepatotoxicity in rats // Biochemical & Biophysical Research Communications.— 1998.— Vol. 249, № 2.— P. 428—431.

Поступила в редакцию 26.03.2004 г.
Рецензент А.В.Соломенников.

УДК 541.1:542.98

СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ БИОСПЕЦИФИЧЕСКИХ УГЛЕРОДНЫХ ГЕМОСОРБЕНТОВ НА ОСНОВЕ УГЛЕЙ СКН, СКС И КАУ

О.Н.Бакалинская, Н.М.Коваль, Н.Т.Картель

Институт сорбции и проблем эндоекологии НАН Украины, Киев, Украина

SYNTHESIS AND INVESTIGATION OF CARBON BIOSPECIFIC HEMOSORBENTS ON THE BASIS OF CARBONS OF SCN, CSC AND KAU TYPE

O.N.Bakalinskaya, N.M.Koval, N.T.Kartel

Institute for Sorption and Problems of Endoecology National Academy of Sciences of Ukraine, Kiev, Ukraine

© Коллектив авторов, 2005 г.

В настоящей работе приведены данные по получению и исследованию структурно-сорбционных и биоспецифических свойств углеродных биоспецифических гемосорбентов на основе углей СКН, СКС и КАУ. Показано, что разработанные и оптимизированные нами методы ковалентной иммобилизации аминсодержащих лигандов на поверхность углеродных сорбентов типа СКС, СКС и КАУ позволяют получать материалы, обладающие как общедетоксицирующей, так и специфической сорбционной активностью. Такие сорбенты могут найти применение при лечении неотложных состояний методом экстракорпоральной детоксикации.

Evidence on obtaining and investigation of structural-sorptive and biospecific properties of carbon biospecific hemisorbents on the basis of carbon sorbents of SCN, SCS and KAU type is presented in this paper. It was shown that methods of covalent immobilization of amine containing ligands on the surface of carbon sorbents of SCN, SCS and KAU type developed and optimized by us allowed to prepare materials, which have both general detoxicative and biospecific sorptive activity. Such sorbents can be used in treatment of emergent conditions by the method of extracorporeal detoxification.

Известно, что в большинстве случаев сорбционные методы детоксикации базируются на использовании сорбентов, которые по своей физической природе являются поглотителями широкого спектра действия. Все они не оказывают селективного действия по отношению к веществам, которые поглощаются ими из организма. Однако все чаще внимание специалистов по сорбционным методам лечения привлекают сорбенты с биоспецифической активностью, изготовленные путем иммобилизации лигандов на поверхности носителей.

Было показано, что гемосорбенты на основе активированного угля имеют преимущества перед материалами аналогичного назначения на основе полисахаридных матриц, кремнеземных сорбентов или синтетических смол. Гемосорбенты на основе активных углей устойчивы к бактериальному росту, механически прочны, не набухают в растворах, хорошо совместимы с форменными элементами крови. Разработанные в Институте сорбции и проблем эндоекологии НАН

Украины углеродные гемосорбенты типа СКН, СКС и КАУ обладают уникальной совместимостью с клетками крови, высокой сорбционной (а значит и детоксицирующей) способностью. Учитывая перечисленные преимущества активных углей, нам представлялось интересным синтезировать и изучить свойства биоспецифических гемосорбентов на их основе.

Таким образом, целью работы являлась разработка методов химической модификации поверхности углеродных гранулированных сорбентов типа СКН, СКС и КАУ лигандами различной молекулярной массы и природы. Также перед нами стояла задача всестороннего исследования физико-химических, адсорбционных и биоспецифических свойств углеродных сорбентов с ковалентно иммобилизованными на их поверхности лигандами.

Созданные биоспецифические углеродные сорбенты дадут возможность лечить с помощью методов экстракорпоральной детоксикации неотложные состояния: сахарный диабет (иммобили-

зованный инсулин); аутоиммунные заболевания (иммобилизованный белок A *Staph. aureus*); заболевания, связанные с гемолитическими состояниями (иммобилизованный гаптоглобин или аминокислота лизин); атеросклероз и гиперлипидемия (иммобилизованный гепарин).

Кроме того, использование аффинных сорбентов может быть применимо в биотехнологии для выделения биопрепаратов особой чистоты.

Существует много способов иммобилизации лигандов на поверхности носителя, в частности физическая адсорбция, адсорбция с последующим поперечным сшиванием лиганда, включение в матрицу, микрокапсулирование лиганда, химическая иммобилизация. Физическая адсорбция и адсорбция с последующим поперечным сшиванием имеют существенные недостатки: диффузия лиганда с поверхности носителя и, как следствие, низкая специфическая активность.

Низкая механическая прочность и химическая устойчивость — это основные недостатки сорбентов, полученных путем включения лиганда в матрицу и микрокапсулированием. Химическая иммобилизация позволяет образовывать химическую связь лиганда с носителем и получать высокоэффективные сорбционные материалы, обладающие рядом преимуществ: иммобилизованный на носителе биолиганд более устойчив по отношению к различного рода денатурирующим воздействиям; возможно многократное использование иммобилизованного на носителе биолиганда; возможно регулирование специфической активности сорбционного материала путем его направленного синтеза.

Разработка оптимальных условий иммобилизации позволяет сохранить высокую биоспецифическую активность лиганда. Поскольку активированный уголь является достаточно инертным материалом, необходима разработка методов получения исходных функциональных групп на поверхности активированного угля для дальнейшей их химической модификации.

В качестве матрицы были использованы активные угли, приготовленные из пористых сополимеров и смол (СКН и СКС), дробленной фруктовой косточки и скорлупы кокосового ореха (КАУ) пиролизом и активацией. Специально обработанные активные угли используются в медицине как гемосорбенты. В результате получают гемосорбенты для прямого контакта с кровью. Они свободны от минеральных примесей, имеют хорошо развитую пористость и высокую биосовместимость. Разработанные нами активные угли

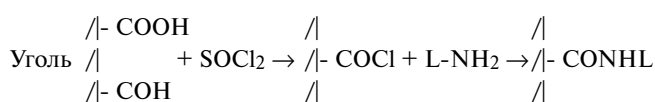
имеют ряд преимуществ в сравнении с обычными: отличную биосовместимость с кровью и биологическими жидкостями организма; химическую и биологическую стабильность; большую адсорбционную емкость и, поэтому, хорошие детоксицирующие свойства (за счет адсорбции большого количества вредных и токсичных веществ из биологических жидкостей организма); быструю кинетику адсорбции.

Углерод — инертный материал с малым количеством неуглеродных атомов или химических групп ($-H_2$, $-SH$, $-NO_2$, $-COOH$) в структуре, которые могут использоваться для дальнейшей модификации. Поэтому для эффективной химической модификации активных углей необходимо создать на их поверхности в достаточном количестве исходные устойчивые химические группы. Окисление азотной кислотой в жидкой фазе использовали для получения на углеродной поверхности кислородсодержащих устойчивых групп с подвижными атомами протона в количестве до 2,5 мг-экв/г [1, 2].

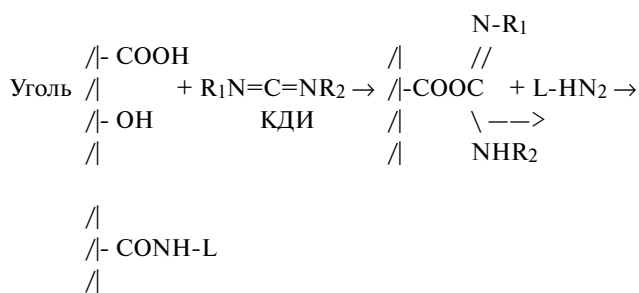
Карбодиимидный и хлорангидридный методы иммобилизации были использованы для дальнейшей модификации углеродной поверхности.

Ниже приведены схемы иммобилизации аминсодержащих биолигандов хлорангидридным и карбодиимидным методами.

1. Хлорангидридный метод:



2. Метод с использованием водорастворимого карбодиимида (КДИ):



Ионообменные свойства активных углей были исследованы методом потенциометрического титрования [3].

Исследование структурно-сорбционных свойств были выполнены следующим образом: а) распределение макро- и мезопор по эквивалентным радиусам было определено методом

ртутной порометрии (поромер М 9300 «Cultronics»); б) определение объема сорбционных пор (W_s) по адсорбции паров бензола эксикаторным методом; в) определение площади удельной поверхности ($S_{уд}$) хроматографическим методом по тепловой десорбции азота; г) определение адсорбционной способности по отношению к водорастворимым сорбатам (спектрофотометрически).

Биоспецифическую активность модифицированных сорбентов исследовали в специфических биохимических тестах, различных в каждом случае.

Углеродная поверхность была модифицирована аминсодержащими лигандами — аминокислотами (лизин, тирозин, триптофан, фенилаланин), белками (инсулин, альбумин, иммуноглобулин класса G, белком А золотистого стафилококка), гепарином. Карбодиимидная реакция применялась при иммобилизации белков, хлорангидридная — при иммобилизации аминокислот. Оба метода были оптимизированы применительно к активным углям типа СКН, СКС и КАУ и альбумину (рис. 1–3). Аналогичные зависимости были определены для хлорангидридного метода [4–7].

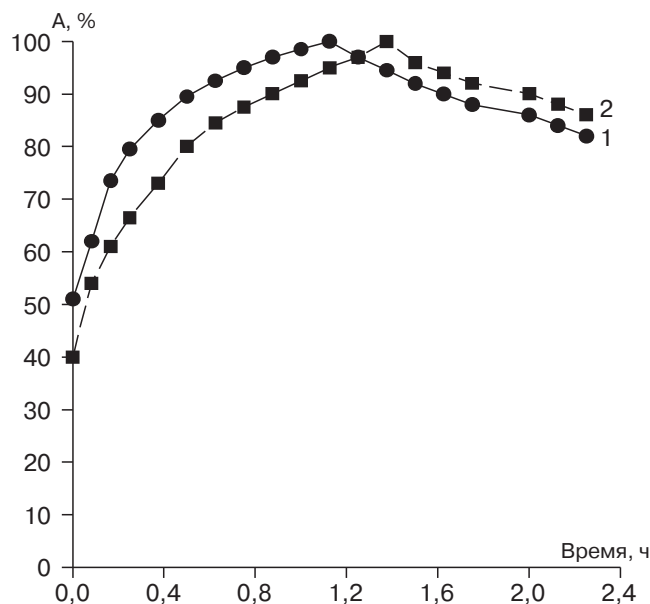


Рис. 1. Зависимость количества иммобилизованного бычьего сывороточного альбумина от времени активирования угля карбодиимидом (1 — СКН, СКС; 2 — КАУ).

Модификация углеродной поверхности аминсодержащими лигандами изменяет химию поверхности адсорбентов. Почти все модифицированные сорбенты обладают амфотерными свойствами, причем изоэлектрическая точка смещается в область нейтральных значений рН.

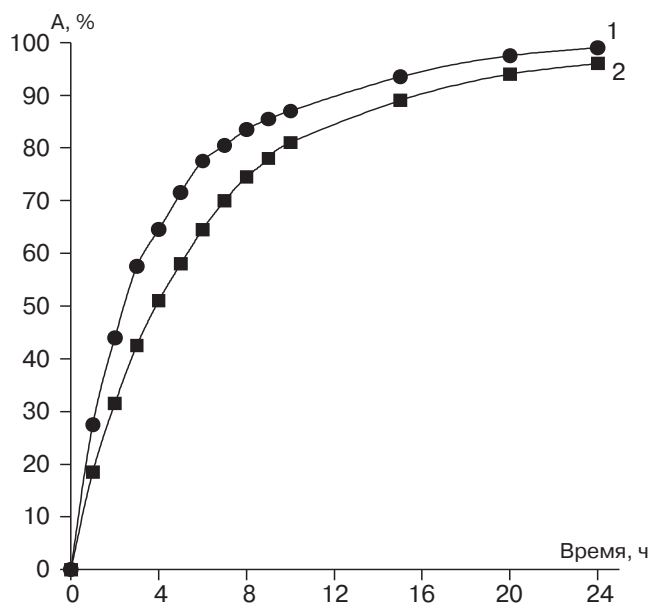


Рис. 2. Зависимость количества иммобилизованного бычьего сывороточного альбумина от времени контакта активированного КДИ угля с раствором белка (1 — СКН, СКС, 2 — КАУ).

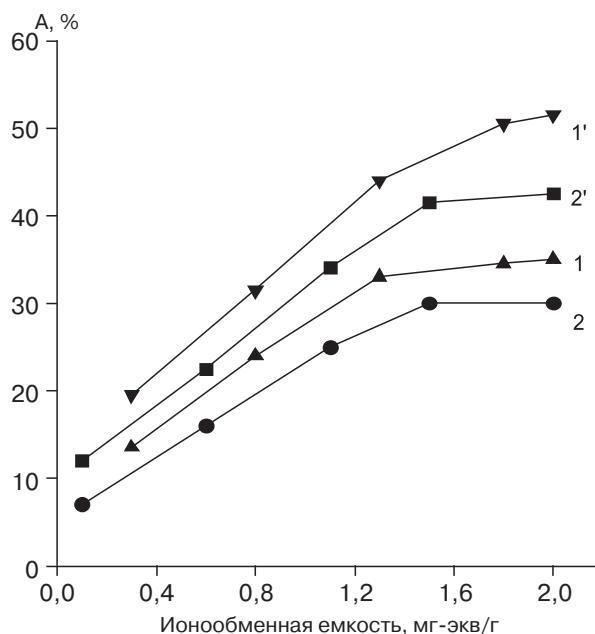


Рис. 3. Зависимость количества иммобилизованного белка от степени окисленности углеродной поверхности (1, 1' — КАУ; 2, 2' — СКС; 1, 2 — БСА; 1', 2' — овальбумин).

По сравнению с исходным окисленным углем, модифицированные сорбенты обладают более высокой анионообменной емкостью (превышение достигает 0,6–0,8 ммоль/г). Соответственно на такую же величину уменьшается катионообменная емкость. На рис. 4 и 5 приведены кривые рН-потенциометрического титрования углей СКН, модифицированных аминокислотами [8].

Были исследованы сорбенты с различным содержанием иммобилизованного лизина (рис. 6).

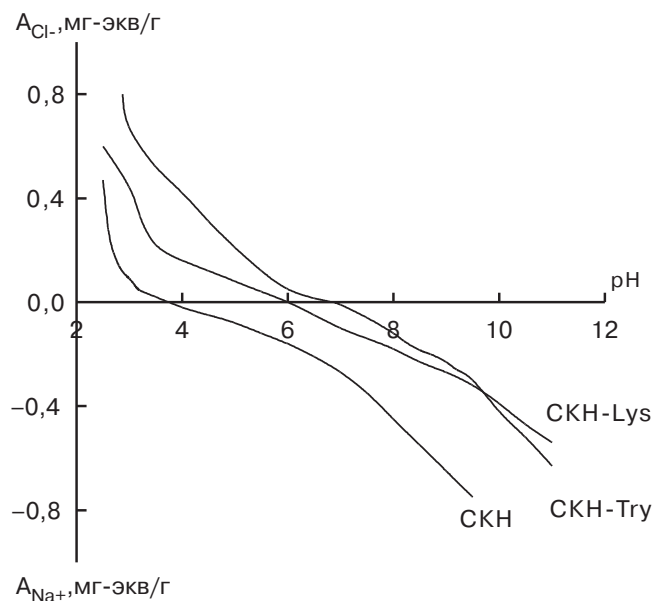


Рис. 4. Кривые pH-потенциметрического титрования углей СКН с иммобилизованным лизином и триптофаном.

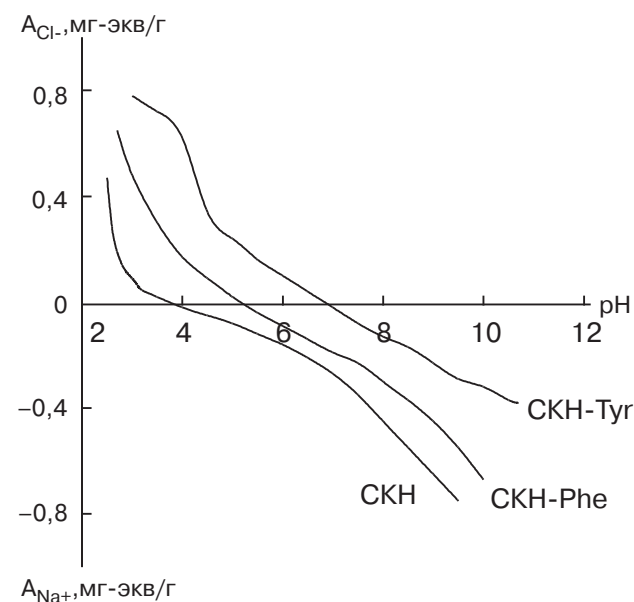


Рис. 5. Кривые pH-потенциметрического титрования углей СКН с иммобилизованным тирозином и фенилаланином.

Максимум основности модифицированных углей находится в диапазоне pH 8,5–9,5. Эти данные соответствуют pK α -аминогрупп лизина. Максимум для ϵ -аминогрупп лизина отсутствует из-за того, что эти группы реагируют с поверхностью угля (в то время как α -аминогруппы лизина специально защищены в процессе иммобилизации). Это отражает существенные изменения химии поверхности углей в процессе модификации и свидетельствует об эффективности проведенной ковалентной иммобилизации лиганда (в данном случае — лизина) [9].

Химическое строение группировок, «привитых» к поверхности углей, достаточно сложно ус-

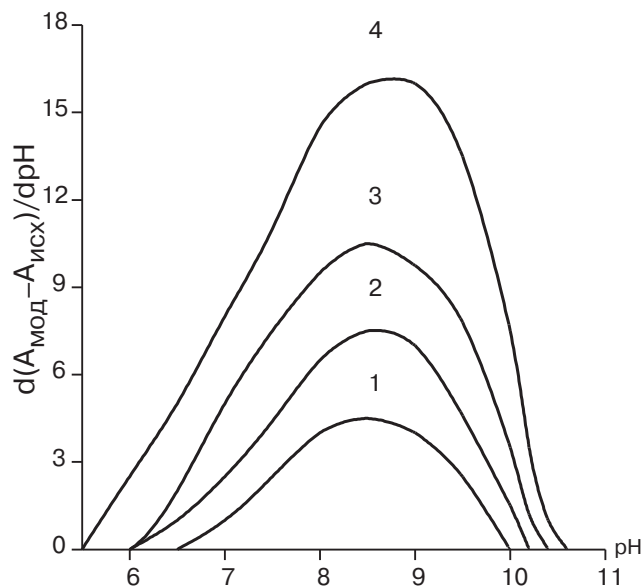


Рис. 6. Увеличение основности модифицированных лизином углей СКН с увеличением количества иммобилизованного лиганда (мг-экв/г): 1 — 0,4; 2 — 0,8; 3 — 1,2; 4 — 1,6.

тановить по данным спектроскопических исследований, так как углеродные материалы трудно исследовать в качестве объектов этих исследований. Определенными возможностями располагает метод РФЭ-спектроскопии, дающий сведения об энергетическом состоянии атомов объекта [10, 11]. Однако вся сложность заключается в том, что поверхностные группы состоят из тех же атомов, что и каркас угля СКН, т. е. атомов азота, кислорода, углерода и водорода.

Было проанализировано энергетическое состояние атомов азота у модифицированных образцов, поскольку состояние этих атомов для исходных углей изучено достаточно хорошо [12]. Получены и изучены РФЭ-спектры атомов азота исходного угля СКН, аминированного угля СКН, углей СКН с иммобилизованными: гидразином, этилендиамином, лизином. Иммобилизацию проводили хлорангидридным методом. Показано, что полоса поглощения в РФЭ-спектре р-электронов атомов азота в случае модифицированных углей смещена в низкоэнергетическую область на 0,5–1 эВ по сравнению с «пиридиновым» азотом угля СКН (рис. 7, а). Это свидетельствует о том, что после модифицирования на угле появляются азотсодержащие группировки с низкоэнергетическим состоянием азота, характерным для соединений азота (III) во фрагментах органических соединений типа остатков аминокислот, аминов и др.

Чтобы исключить из рассмотрения ситуацию, когда исследуемые группы на поверхности модифицированного угля состоят из тех же самых

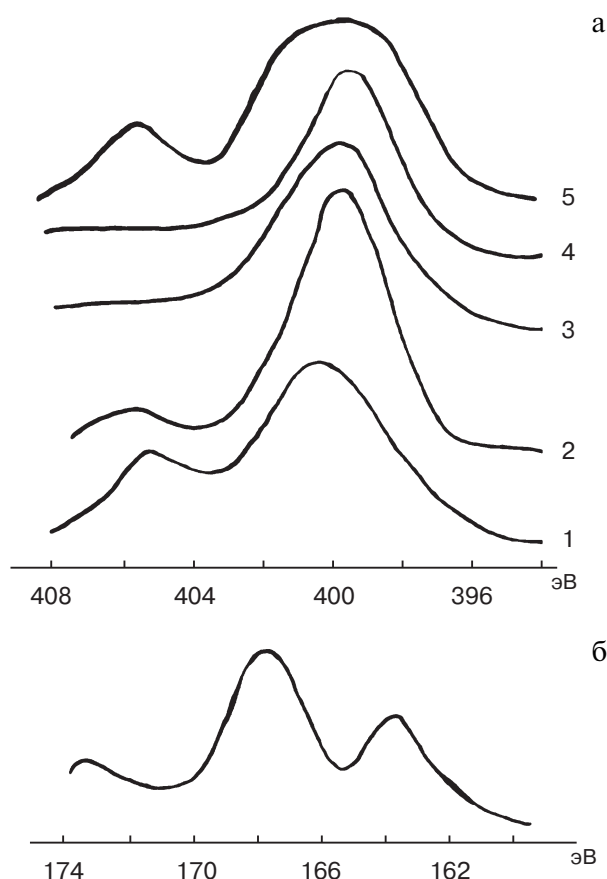


Рис. 7. РФЭ-спектры атомов: а) азота в углях: 1 — СКН_о; 2 — СКН-CONH₂; 3 — СКН-CONHNH₂; 4 — СКН-CONH(CH₂)₂NH₂; 5 — СКН-лизин; б) серы в угле СКН-CONH-Ph-SO₃H.

атомов, что и каркас угля СКН, мы исследовали энергетическое состояние атомов серы в сульфогенильных группировках, ковалентно иммобилизованных на углеродной поверхности. Установлено наличие у модифицированных углей полос поглощения, характерных для 3р-атомов серы (рис. 7, б) [9, 13].

Поскольку для модификации использовались пористые материалы, то представляло интерес изучить структурно-сорбционные свойства исходных, окисленных и модифицированных углей [14–17]. Окисление и, особенно, иммобилизация белков на внутренней поверхности пор существенно снижают сорбционные характеристики углей по сравнению с исходными. У образцов с окисленной поверхностью площадь удельной поверхности пор уменьшается на 25–30%, хотя снижение объема сорбционных пор существенно ниже — в среднем на 5–10%. При иммобилизации альбумина и иммуноглобулинов класса Ig G площадь удельной поверхности (S_{уд}) сокращается на 60–80%, объем сорбционных пор (W_с) — на 40–60% от их исходных значений (таблица).

Была изучена адсорбция из растворов веществ-маркеров: метиленового голубого (МГ), витамина В₁₂, овоальбумина (ОВ), бычьего сывороточного альбумина (БСА) на исходном и белок-содержащем углях (БСУ). Использованный набор веществ-маркеров, различающихся по своей

Таблица

Сорбент	Размер пор, нм	W _с , м ² /г	S _{уд} , см ³ /г	Величины адсорбции веществ-маркеров, А, мг/г			
				МГ (Ср=0,4, мг/мл)	В ₁₂ (Ср=0,2, мг/мл)	ОВ (Ср=0,14, мг/мл)	БСА (Ср=0,14, мг/мл)
СКС-3	12	1130	1,20	90	30	20	9
СКС-3-о		800	1,00	60	22	13	6
СКС-3-БСА		300	0,90	60	11	4	2
СКС-3-Ig G		230	0,85	100	22	1	1
СКУ-5	24	1950	1,25	120	65	48	27
УКУ-5-о		1350	1,20	100	65	30	16
УКУ-5-БСА		550	0,80	100	26	13	4
УКУ-5-Ig G		400	0,80	210	60	2	4
КАУ-1	200	450	1,40	40	9	9	10
КАУ-1-о		300	0,60	25	5	7	8
КАУ-1-БСА		150	0,50	40	8	3	1
КАУ-1-Ig G		200	0,40	40	8	1,5	2
КАУ-2	250	1000	1,04	60	18	34	35
КАУ-2-о		930	0,90	50	19	15	18
КАУ-2-БСА		440	0,70	70	18	8	3
КАУ-2-Ig G		300	0,45	60	13	1,5	2

Примечание: МГ — метиленовый голубой; ОВ — овоальбумин; БСА — бычий сывороточный альбумин.

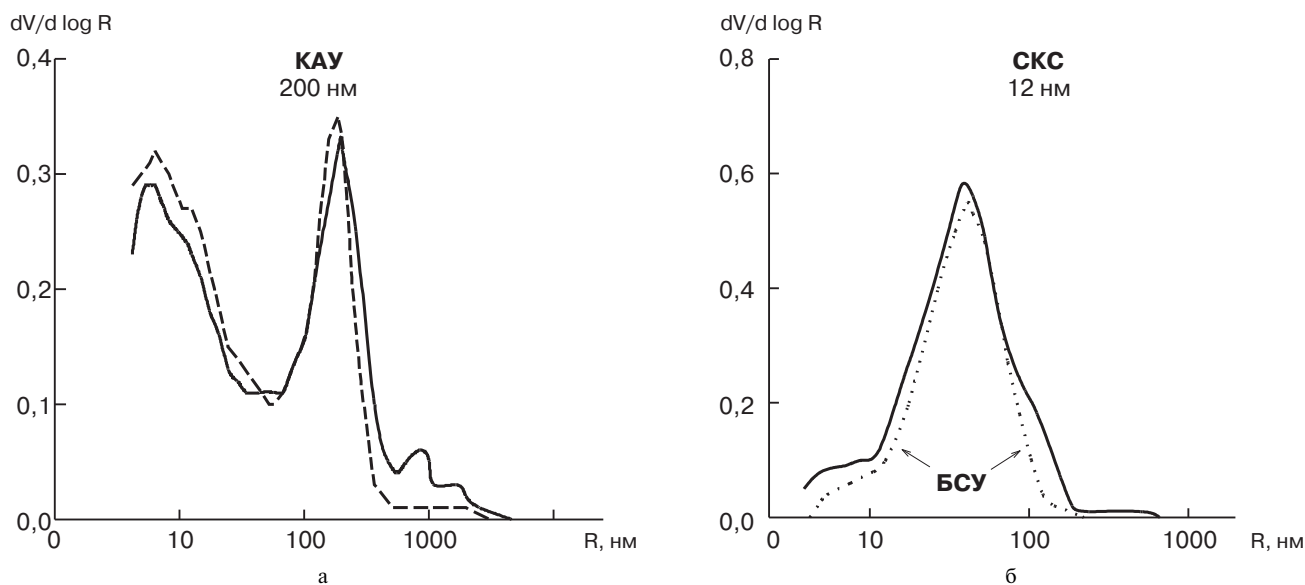


Рис. 8. Порограммы исходных (—) и белоксодержащих (---) углей КАУ и СКН.

природе и молекулярной массе, должен, по нашему мнению, моделировать вредные и токсичные вещества, подлежащие удалению из организма при экстракорпоральной детоксикации. Для веществ с низкой молекулярной массой (МГ, витамин В₁₂), которые в основном сорбируются в супермикропорах, снижение величины адсорбции после модифицирования коррелирует с уменьшением объема сорбционных пор.

Следует отметить, что в случае МГ на углях с иммобилизованным Ig G величины сорбции в большинстве случаев превышают таковые для исходных углей. Этот факт, по-видимому, объясняется тем, что иммобилизованный белковый полимер выступает акцептором низкомолекулярных веществ (восполняя и даже превосходя потерю сорбционной активности самой матрицы в результате модифицирования).

При модифицировании гемосорбентов происходит значительное снижение величины адсорбции для белков. Это можно объяснить тем, что привитые молекулы белков соразмеримы с диаметром транспортных пор и являются стерическим препятствием для проникновения молекул белков из объема раствора в сорбционные поры.

Из порограмм исходного и белоксодержащего углей видно, что в результате иммобилизации белков на поверхности углей происходит уменьшение объема и удельной поверхности мезо- и микропор (до 10%). Распределение пор по эквивалентным радиусам исходного и белоксодержащего материалов практически одинаково (рис. 8).

Была изучена специфическая активность синтезированных модифицированных углеродных сорбентов.

На рис. 9 приведены изотермы адсорбции свободного гемоглобина исходным и модифицированным аминокислотами углем СКН [18–21]. Видно,

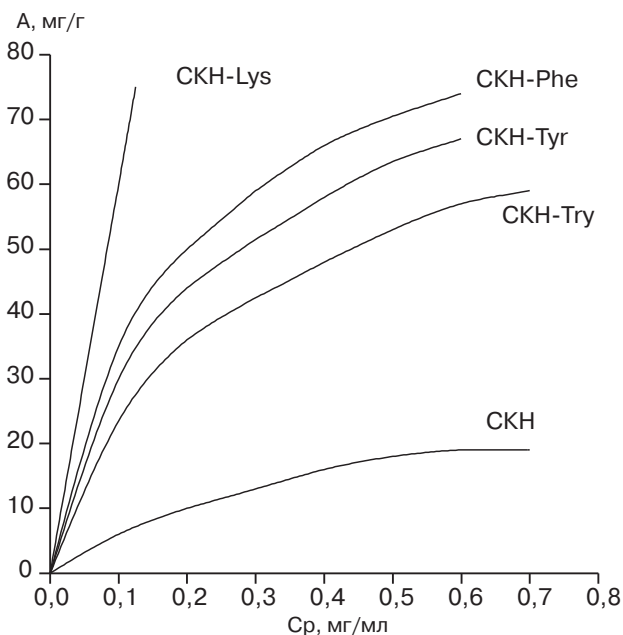


Рис. 9. Изотермы адсорбции свободного гемоглобина исходным и модифицированным аминокислотами углем СКН.

что иммобилизация аминокислот на поверхности углей придает им сродство по отношению к свободному гемоглобину. Наибольшую активность проявляют лизинсодержащие материалы. Такие сорбенты могут быть использованы при лечении гемолитических состояний, когда требуется удаление патогенного свободного гемоглобина.

На диаграмме отражено снижение уровня содержания антител к инсулину в сыворотке крови больных сахарным диабетом после контакта с уг-

леродным сорбентом, модифицированным инсулином. Видно, что наиболее эффективен биоспецифический сорбент, полученный путем иммобилизации инсулина на уголь КАУ хлорангидридным методом [22–24].

Таким образом, разработанные и оптимизированные методы ковалентной иммобилизации

аминсодержащих лигандов на поверхность углеродных сорбентов позволяют получать материалы, обладающие как общедетоксицирующей, так и специфической сорбционной активностью. Такие сорбенты могут найти применение при лечении неотложных состояний методом экстракорпоральной детоксикации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Тарковская И.А. Окисленный уголь.— Киев: Наукова думка, 1981.— 200 с.
2. Кузин И.А., Страшко Б.К., Мироненко В.М. и др. Окисление активных углей азотной кислотой // Ионный обмен и иониты.— Л.: Наука, 1970.— С. 178–181.
3. Гельферих Ф. Иониты.— М.: Иностранная литература, 1962.— 490 с.
4. Стрелко В.В., Картель Н.Т., Сухаренко Н.В. и др. Способ получения иммобилизованных ферментов.— А.с. СССР, № 1635560 от 15.11.90 г.
5. Бакалинская О.Н., Сухаренко Н.В., Жеребцова Э.Н. и др. Способ получения иммуносорбента.— А.с. СССР, № 1637079 от 22.11.90 г.
6. Бакалинская О.Н., Сухаренко Н.В., Жеребцова Э.Н. и др. Способ получения иммуносорбента для выделения иммуноглобулина G из биологических жидкостей.— А.с. СССР, № 1665803 от 22.03.91 г.
7. Бакалинська О.М., Картель Н.Т., Стрелко В.В., Коваль Н.М. Спосіб іммобілізації на вуглецевий носій амінів, або біологічно активних речовин, що містять в собі амін.— Патент України № 10481 від 22.09.95. Опубл. у Бюл. № 4 за 1996 р.
8. Стрелко В.В., Картель Н.Т., Сухаренко Н.В. и др. Способ получения иммобилизованных ферментов.— А.с. СССР, № 1635560 от 15.11.90 г.
9. Коваль Н.М., Бакалинская О.Н., Медведев Л.С. и др. Свойства гемосорбентов СКН с привитыми аминокислотами и аминами // Укр. хим. журн.— 1991.— 57, № 11.— С. 1132–1135.
10. Xie Y., Sherwood P.A. X-ray photoelectron-spectroscopic studies of carbon fiber surface // Appl. Spectrosc.— 1990.— Vol. 44, № 5.— P. 797–803.
11. Нефедов В.И. Рентгено-электронная спектроскопия химических соединений.— М.: Химия, 1984.— 256 с.
12. Стрелко В.В., Немошкаленко В.В., Картель Н.Т. и др. О состоянии атомов азота в графитоподобной решетке активных углей // Адсорбция и адсорбенты.— 1983.— Вып. 11.— С. 76–80.
13. Koval N., Bakalinskaya O., Kartel N. et al. Preparation and usage perspectives of Protein-A and aminoacid-containing carbon hemosorbents // Int. J. Artificial Organs.— 1990.— Vol. 13, № 9.— P. 576.
14. Бакалинская О.Н. Сорбционные характеристики белок-содержащих углеродных материалов // Рук. деп. в ВИНТИ № 3505-B87.— 19.05.87.
15. Бакалинская О.Н., Стрелко В.В., Сухаренко Н.В. Сорбция веществ-маркеров на углеродных иммуносорбентах и белоксодержащих активных углях / Докл. АН УССР.— 1988.— № 5.— С. 64–67.
16. Бакалинская О.Н., Сухаренко Н.В., Стрелко В.В., Картель Н.Т. и др. Сорбционные свойства углеродных гемосорбентов с иммобилизованными белками // Укр. хим. журн.— 1989.— Т. 55, № 12.— С. 1273–1276.
17. Бакалинская О.Н., Картель Н.Т., Стрелко В.В. Углеродные сорбенты — новый вид носителей для иммобилизации биологически активных веществ / Препринт ИСПЭ АН Украины, 92/01.— Киев, 1992.— 60 с.
18. Бакалинская О.Н., Коваль Н.М., Картель Н.Т. Структурно-сорбционные и ионообменные свойства углеродных сорбентов с химически иммобилизованным лизином // Укр. хим. журн.— 2000.— Т. 66, № 1.— С. 38–40.
19. Бакалинская О.Н., Коваль Н.М., Картель Н.Т. Биоспецифические адсорбенты для удаления свободного гемоглобина // Эфферентная терапия.— 1999.— Т. 5, № 3.— С. 33–37.
20. Бакалинская О.Н., Коваль Н.М., Стариков А.И., Картель Н.Т., Стрелко В.В. Сорбент для удаления свободного гемоглобина из биологических жидкостей.— Патент РФ № 2035995 БИ № 15 за 1995 г.
21. Бакалинська О.М., Коваль Н.М., Старіков А.В., Стрелко В.В. Сорбент для вилучення вільного гемоглобіну з біологічних рідин.— Патент України № 255 від 15.01.93 р., опубл. у Бюл. № 1.
22. Бакалинская О.Н., Коваль Н.М., Карабун П.М. и др. Биоспецифический гемосорбент для извлечения антигенов к инсулину // Эфферентная терапия.— 1997.— Т. 3, № 1.— С. 21–25.
23. Бакалинская О.Н., Коваль Н.М., Карабун П.М., Картель Н.Т., Стрелко В.В. Сорбент для удаления антигенов к инсулину из биологических жидкостей и способ его получения.— Заявка на патент № 5045210/14. Положит. реш. ВНИИГПЭ от 15.03.94 г.
24. Бакалинська О.М., Коваль Н.М., Карабун П.М., Картель Н.Т., Стрелко В.В. Сорбент для добування антигенів до інсуліну з біологічних рідин та спосіб його одержання.— Патент України № 19017 від 25.12.97 р., опубл. у Бюл. № 6.

УДК 547.995.17:615.246-2

ПРИМЕНЕНИЕ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНОГО ГЕПАРИНА ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ГЕМОСОРБЦИИ У ПАЦИЕНТОВ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

*Н.Г.Кручинский, Д.В.Новиков, Н.В.Акулич, А.С.Прокопович, Л.Н.Ковалева, Д.А.Прокопович,
В.Л.Хохлова, Е.Н.Америкова, О.Н.Старовойтова*

ГУ здравоохранения «НИИ экологической и профессиональной патологии», г. Могилев;
Могилевский государственный университет им. А.А.Кулешова, г. Могилев;
Гомельский государственный медицинский университет, г. Гомель, Республика Беларусь

APPLICATION OF LOW MOLECULAR HEPARIN IN CARRYING OUT HEMOSORPTION IN PATIENTS OF THERAPEUTIC PROFILE

*N.G.Kruchinsky, D.V.Novikov, N.V.Akulich, A.S.Prokopovich, V.L.Hohlova, E.N.Amerikova,
O.N.Starovoitova*

State institution of public health services «Scientific research institute of ecological and professional pathology», Mogilyov; Mogilyov state university named after A.A.Kuleshov, Mogilyov;
Gomel state medical university, Gomel, Belarus Republic

© Коллектив авторов, 2005 г.

Проведен анализ применения низкомолекулярного гепарина для обеспечения антикоагулянтного и анти-тромботического эффекта при проведении курса сорбционной детоксикации (гемосорбции) у 15 пациентов с хронической терапевтической (ишемическая болезнь сердца, саркоидоз Бека) патологией. Показано, что фраксипарин обеспечивает адекватный антикоагулянтный и противотромботический эффект без существенного негативного влияния на состояние системы гемостаза и форменные элементы крови.

The analysis of application low-molecular heparin (Fraxiparine) for providing anticoagulant and antithrombotic effects has been made in carrying out a course of sorption detoxication (hemosorption) in 15 patients with chronic therapeutic (ischemic heart disease and sarcoidosis) pathology. It is shown, that Fraxiparine provides adequate antithrombotic and anticoagulant effects without considerable negative influence on the condition of the system of hemostasis and uniform elements of blood.

ВВЕДЕНИЕ

Многолетнее успешное использование в клинической практике метода гемосорбции (ГС) обусловлено его эффективностью и относительной простотой выполнения [1–8]. Гемосорбция применяется при ряде различных по этиологии патологических состояний, объединенных развитием в их патогенезе симптомокомплекса, названного синдромом эндогенной интоксикации (СЭИ) [1, 6–10].

Вместе с тем адекватное выполнение ГС в аспекте обеспечения безопасности больного и эффективности собственно ее сеанса, прежде всего, определяется состоянием системы гемостаза [2, 4–7, 11]. Поэтому поиск новых методических и технологических подходов по-прежнему остается актуальной задачей.

Развитие фармакологии и широкое клиническое применение нового класса препаратов на

основе фракционированного гепарина (низкомолекулярный гепарин — НМГ), основным механизмом действия которых является не антикоагулянтный, а анти тромботический, что позволяет применять их при хроническом гемодиализе [11, 12], открывает, по-нашему мнению, новые возможности в достижении оптимальных условий проведения ГС.

Учитывая вышеизложенное, целью настоящей работы являлось изучение изменений состояния системы гемостаза в процессе выполнения ГС при использовании в качестве антикоагулянта НМГ (фраксипарина).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объектом исследования были 15 пациентов (13 мужчин и 2 женщины) в возрасте от 24 до 67 лет с хронической терапевтической патологи-

ей: 10 человек с ишемической болезнью сердца II функционального класса, 3 больных с распространенным псориазом в стадии обострения и 2 пациента с генерализованной формой саркоидоза с диссеминированным поражением легких по типу фиброзирующего альвеолита.

Показанием для включения в комплексное лечение обследованных пациентов курса сорбционной детоксикации служили длительность лечения, неэффективность проводимой общепринятой консервативной терапии, признаки развития синдрома эндогенной интоксикации [1, 6, 7, 9–10, 13].

Курс лечения состоял из 3 сеансов ГС с интервалом через день. У всех больных в комплексное лечение основного заболевания включен курс ГС на гемосорбенте СКН, проводимый по принятой в Беларуси оптимизированной методике [1, 7, 8]. Длительность сеанса ГС составляла от 75 до 120 мин (в среднем 90 мин); перфузия — не менее 1,5 ОЦК пациента.

Состояние системы гемостаза изучалось с помощью развернутой гемостазиограммы, описывающей все ее компоненты [14]: сосудисто-тромбоцитарный гемостаз (количество тромбоцитов, определяемое методом фазово-контрастной микроскопии, их адгезия к стеклу, агрегация с раствором аденозиндифосфата в конечной концентрации 0,2 мг/мл в изотоническом растворе натрия хлорида); коагуляционный гемостаз: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ); протромбиновый индекс (ПТИ); концентрация фибриногена и полуколичественное определение растворимых комплексов мономеров фибрина (РКМФ) с β -нафтолом, этанолом и протамина сульфатом; антикоагулянтный потенциал крови: тромбиновое время (ТВ), свободный гепарин (по Сирмаи), активность антитромбина-III (АТ-III); фибринолитический потенциал крови: определение времени лизиса эуглобулинов (ЭЗФ) и хагеман-зависимого (ХЗФ) времени растворения сгустка; посткоагуляционная фаза (с использованием макрометода одновременного определения времени свертывания крови, спонтанного фибринолиза, ретракции кровяного сгустка и его гемостатических свойств; унифицированного количественного определения активности XIII фактора (фибриназа) системы свертывания крови и гематокритного числа).

Контрольную группу составили 36 практически здоровых доноров, аналогичных по полу и возрасту, не получавших никаких медикаментов, способных влиять на состояние системы гемостаза.

Дополнительно проводилось спектрофотометрическое определение [15] концентрации в плазме крови веществ средней молекулярной массы (ВСММ), считающихся маркерами выраженности проявлений СЭИ [1, 6, 7, 9, 10].

Для определения специфического влияния фраксипарина на параметры гемостаза определялась активность против X фактора системы свертывания крови одностадийным коагуляционным методом с помощью диагностического набора компании «Stago» (Франция).

Обследование пациентов проводили до начала ГС (исходное состояние), сразу после окончания инфузионной подготовки (создания изоволемической гемодилюции с реологически активной коррекцией) и введения фраксипарина, на 20-й и 45-й минутах перфузии, после ее окончания (через 5 мин после полного возврата крови пациенту) и спустя 24 часа после сеанса ГС. Выбор временных параметров для контроля состояния системы гемостаза был обусловлен ранее проведенными исследованиями, показавшими влияние ГС на состояние микроциркуляции именно в эти промежутки времени [5, 8].

Доза вводимого фраксипарина выбиралась на основании как имеющихся данных литературы по клиническому применению внутривенного введения препарата [12], так и из опыта его использования при хроническом гемодиализе (5000–1000–15000 аХаICU) [10]. В нашем исследовании использовалась дозировка в 15000 ЕД анти-Ха-фактор активности.

Статистическая обработка полученных результатов включала в себя вычисление средних значений изучаемых показателей, ошибки средней и критерия достоверности Стьюдента с помощью пакета прикладных программ «Statistica-6,0».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты изучения изменения параметров системы гемостаза при применении НМГ для обеспечения сеанса ГС у пациентов с хронической терапевтической патологией представлены в таблице.

Из представленных данных видно, что по сравнению с контролем исходное состояние обследованных пациентов характеризовалось тенденцией к снижению количества кровяных пластинок с активацией их адгезивной функции ($p < 0,05$), снижением ПТИ, достоверным резчайшим повышением содержания фибриногена и его дериватов (РКМФ), резким снижением ак-

Таблица

Изменение показателей гемостазиограммы в динамике сеанса гемосорбции при применении низкомолекулярного гепарина (n = 15; X±Sx)

Параметр	Контрольная группа (n=36) (1)	Исходное значение (2)	После инфузионной подготовки и введения НМГ (3)	20-я минута ГС (4)	45-я минута ГС (5)	После сеанса ГС (6)	Спустя 24 часа после сеанса ГС (7)
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	216,13±16,94	185,6±9,65	220,33±15,66	226,67±9,52	180,33±25,79&	152,00±3,39* ** &	169,58±18,30*** &
Агрегация, с	17,00±1,12	13,21±1,43	42,82±1,80* **	34,15±1,54* ** ** **	29,16±1,57* ** ** ** &	21,14±1,05* ** ** & †	19,33±0,67* ** ** ** &
Адгезия, %	30,00±3,00	69,91±1,25*	57,13±1,47* **	52,17±1,60* ** ** **	49,19±1,46* ** ** ** &	41,11±1,02* ** ** ** & †	36,10±0,78* ** ** ** & † ‡
АЧТВ, с	43,00±1,00	44,00±2,02	132,50±1,76* ** ** ** &	195,00±2,48	153,33±1,60***	151,20±1,77***	138,02±1,65* ** ** ** & † ‡
ПТИ, усл. ед.	0,95±0,01	0,80±0,04*	0,78±0,04*	0,67±0,04*	0,90±0,063* &	0,90±0,053* &	0,90±0,05*** &
Фибриноген, г/л	2,06±0,24	5,60±0,23*	5,95±0,18*	3,90±0,11* ** ** **	3,70±0,26* ** ** **	3,20±0,07* ** ** **	2,90±0,28* ** ** ** & †
РКМФ, мл/л:							
β-нафтоловая проба	63,61±0,56	78,75±1,86*	91,25±2,16* **	73,75±2,91* ** ** **	50,00±3,65* ** ** **	47,50±0,91* ** ** ** &	67,00±2,40* ** ** ** † ‡
этаноловая проба	2,06±0,24	5,20±0,28*	5,25±0,85	3,25±0,53* **	1,50±0,18* ** ** **	2,00±0,36* ** ** ** &	5,25±0,52* & † ‡
протаминсульфатная проба	12,44±0,61	15,46±1,98	17,69±2,34*	15,38±1,86	16,67±1,97*	13,67±1,59	15,72±1,33*
ТВ, с	15,00±0,75	12,00±1,25*	46,25±4,88* **	56,25±1,94* **	51,60±2,44* **	49,93±2,01*	26,50±2,40* ** ** ** & † ‡
Свободный гепарин, с	7,00±0,63	4,17±0,15*	53,30±3,34* **	58,83±2,66* **	53,10±3,43* **	56,00±3,30* **	42,00±0,23* ** ** ** & † ‡
АТ-III, %	86,00±8,00	65,35±1,99*	85,70±1,83* **	93,50±0,75* **	115,00±0,58* ** ** ** & ‡	97,00±1,14* ** ** †	93,00±1,23* ** ** ** †
Анти-Ха активность, %	30,00±0,04	24,00±0,12*	66,40±0,15* **	46,00±0,12* **	42,00±0,13* ** ** **	35,30±0,08* ** ** ** &	32,00±0,08* ** ** ** & †
ЭЗФ, мин	189,00±13,00	135,33±9,63*	112,93±14,26*	109,10±15,50* **	110,43±16,87*	100,13±15,33*	200,00±10,35* ** ** & † ‡
ХЗФ, мин	18,00±2,00	34,33±5,60*	45,33±3,23* **	29,87±4,80* ** ** **	28,47±4,49* ** ** **	22,38±1,98* ** ** **	25,94±1,72* ** ** **
Фибриназа, с	54,32±6,25	67,00±3,76	75,50±2,26*	80,33±2,13	100,67±0,14	75,50±2,41	79,51±1,88
Гематокрит, л/л	0,38±0,01	0,42±0,03	0,36±0,08	0,38±0,04	0,38±0,02	0,38±0,02	0,39±0,03
СМ, г/л	0,55±0,02	3,96±1,00*	7,14±1,72* **	7,37±0,77* **	5,30±0,65* ** ** ** &	4,70±0,39* ** ** ** &	4,44±1,32* ** ** ** &

Примечание: * — по сравнению с контролем; ** — по сравнению с исходным значением; *** — по сравнению со значением после инфузионной подготовки; & — по сравнению с 20-й минутой ГС; † — по сравнению с 45-й минутой ГС; ‡ — по сравнению с периодом после сеанса ГС.

тивности антикоагулянтного (снижение содержания АТ-III, свободного гепарина и уменьшение ТВ) и торможением фибринолитического (по всем проведенным тестам) потенциалов, нарушением посткоагуляционной фазы свертывания крови (снижение активности фибринстабилизирующего фактора). На фоне описанных изменений следует отметить снижение анти-Ха-активности, что является дополнительным убедительным доказательством развития процесса диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) крови. Кроме того, процесс ДВС крови сочетается со статистически значимым повышением уровня содержания ВСММ, что может расцениваться как развитие и СЭИ.

Влияние процедуры инфузионной подготовки и гепаринизации на состояние системы гемостаза оказалось существенно менее значительным, чем было нами показано ранее при использовании НФГ [5]. Так, инфузия НМГ в выбранной дозировке не привела к снижению количества тромбоцитов, а наоборот, сохранила их количество практически на уровне контрольной группы. К благоприятным факторам влияния НМГ следует отнести отсутствие после его введения и инфузионной подготовки резкого удлинения параметра АЧТВ, сохраняющего, однако, достаточный уровень гипокоагуляции, поддерживаемый также повышением активности АТ-III, свободного гепарина и, что особенно важно, увеличением активности против Ха фактора системы свертывания.

Изменения параметров гемостазиограммы в динамике собственно сеанса ГС на ее 20-й и 45-й минутах практически не отличались от таковых, выявленных нами ранее при использовании НФГ [5]: улучшение состояния микроциркуляции, проявляющиеся в увеличении количества тромбоцитов, концентрации в кровотоке РКМФ и СМ, что может быть расценено как благоприятное действие ГС. Следует отметить, что в указанные временные интервалы ГС активность плазмы крови против Ха фактора сохранялась на более высоком уровне, чем до начала ГС.

НМГ, как и нефракционированный (обычный) гепарин, при продолжении перфузии у обследованных пациентов сохранял гипокоагуляцию крови с менее выраженным проявлением (по концентрации СМ) признаков СЭИ.

После окончания ГС отмечалась тенденция к снижению по сравнению с исходным значением концентрации кровяных пластинок, но в отличие от НФГ их функциональное состояние

было более благоприятным. Кроме того, применение при ГС НМГ устраняло проявление тромбинемии (достоверное уменьшение содержания РКМФ в β -нафтоловой и этаноловой пробах); к некоторому снижению антикоагулянтной активности и, особенно, анти-Ха-активности, но с тенденцией к активации фибринолиза (по тесту ХЗФ и ЭЗФ) и, вероятно, вследствие усиления контактной активации при контакте крови с поверхностью гемосорбента СКН и сорбции ингибиторов фибринолиза [15].

Изменение состояния системы гемостаза спустя 24 часа после сеанса ГС характеризовалось следующими особенностями: практически возвращением количества тромбоцитов к исходному уровню, но с улучшением их функциональных свойств; сохранением тенденции к умеренной гипокоагуляции; достоверным снижением практически до нормальных значений (2–4 г/л) концентрации фибриногена по сравнению с показателями всех предыдущих анализов; сохранением присутствия, но в меньшей степени, чем до начала ГС, в кровотоке активного тромбина (по концентрации РКМФ в β -нафтоловой и этаноловой пробах), но с достоверной тенденцией к снижению его содержания (по удлинению ТВ) по сравнению с показателями до ГС; активацией антикоагулянтного потенциала крови (по содержанию свободного гепарина и активности АТ-III); торможением активности фибринолитической системы (по ЭЗФ), но также с достоверной тенденцией к ее активации (по параметру ХЗФ).

Следовательно, вышеописанные изменения в состоянии системы гемостаза можно расценивать как определенный процесс разрешения течения ДВС крови и СЭИ (о чем свидетельствует прогрессивное достоверное снижение концентрации СМ во всех пробах после начала сеанса ГС).

ВЫВОДЫ

1. Проведение гемосорбции с использованием низкомолекулярного гепарина следует считать оправданным, поскольку это позволяет минимизировать возможные неблагоприятные реакции со стороны системы гемостаза и форменных элементов крови по окончании курса эфферентной терапии.

2. Применение низкомолекулярного гепарина для гемосорбции оказывает более щадящее, чем нефракционированный гепарин, действие на тромбоциты и другие параметры системы гемостаза.

3. Применение низкомолекулярного гепарина для гемосорбции в комбинации с инфузионной подготовкой пациента в режиме изоволемической гемодилюции позволяет достичь оптимального антитромботического и антикоагулянтного эффектов и обеспечить максимально

безопасное проведение сеанса сорбционной детоксикации.

4. Гемосорбция, являясь одним из способов выведения продуктов нарушенного обмена, может служить своеобразной моделью, позволяющей приблизиться к пониманию функций организма.

ЛИТЕРАТУРА

1. Астапенко В.Г., Николайчик В.В., Мазур Л.И., Кирковский В.В. Применение экстракорпоральной гемосорбции в лечении гнойно-септических заболеваний: Методические рекомендации.— Минск, 1987.— 44 с.
2. Кручинский Н.Г., Савельев В.А. Система гемостаза у пациентов с разлитым гнойным перитонитом при применении гемосорбции // Эфферентная терапия.— 1995.— Т. 1, № 3.— С. 42–45.
3. Кручинский Н.Г., Завгородняя И.Л., Тепляков А.И. Оценка эффективности сорбционной детоксикации у пациентов с гнойно-септическими заболеваниями с помощью концентрации растворимых комплексов мономеров фибрина // Эфферентная терапия.— 1996.— Т. 2, № 4.— С. 50–52.
4. Кручинский Н.Г., Савельев В.А. Состояние системы гемостаза у пациентов с сепсисом при курсовом применении гемосорбции // Эфферентная терапия.— 1997.— Т. 3, № 1.— С. 29–32.
5. Кручинский Н.Г., Савельев В.А., Тепляков А.И. и др. Изменение гемостазиологического равновесия в динамике сеанса гемосорбции // Эфферентная терапия.— 2002.— Т. 8, № 1.— С. 36–40.
6. Лопаткин Н.А., Лопухин Ю.М. Эфферентные методы в медицине.— М.: Медицина, 1989.— 352 с.
7. Мазур Л.И., Астапенко В.А., Николайчик В.В. Пути оптимизации экстракорпоральной гемосорбции у больных с печеночной недостаточностью // Здравоохран. Белоруссии.— 1983.— № 4.— С. 34–39.
8. Савельев В.А. Влияние гемосорбции на моторную функцию кишечника при разлитом гнойном перитоните // Здравоохран. Белоруссии.— 1986.— № 4.— С. 31–35.
9. Николайчик В.В., Кирковский В.В., Моин В.М. и др. «Средние молекулы» — образование и способы определения // Лаб. дело.— 1989.— № 8.— С. 31–33.
10. Уманский М.А., Пинчук Л.П., Пинчук В.Г. Синдром эндогенной интоксикации.— Киев: Наукова думка, 1979.— 180 с.
11. Dose-Finding Study of the Low Molecular Weight Heparin CY 216 in Chronic Haemodialysis / Dieval J., Moriniere P., Bayrou, Roussel B., Fournier A., Delobel J. // Fraxiparine: First International Symposium Analytical and Structural Data, Pharmacology, Clinical Trials / Ed. Breddin K., Fareed J., Samama M.— Schattauer: Stuttgart — New-York, 1989.— P. 169–175.
12. Fraxiparine: First International Symposium Analytical and Structural Data, Pharmacology, Clinical Trials / Ed. K.Breddin, J.Fareed, M.Samama.— Schattauer: Stuttgart — New-York, 1989.— 204 p.
13. Кручинский Н.Г., Тепляков А.М., Савельев В.А. Единство патофизиологических механизмов синдрома эндогенной интоксикации и диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови у пациентов с ишемической болезнью сердца // Совершенствование трансфузиологического обеспечения в Республике Беларусь. Разработка, экспериментальное изучение и клиническое применение препарата неорондекс: Мат. респ. науч.-практ. конференции.— Могилев, 1994.— С. 99–102.
14. Иванов Е.П. Руководство по гемостазиологии.— Минск: Беларусь, 1991.— 302 с.
15. Иванов Е.П., Кручинский Н.Г., Завгородняя И.Л. Влияние многократной гемосорбции донорской и крови на показатели гемостазиограммы // Здравоохран. Белоруссии.— 1989.— № 4.— С. 30–33.

Принята в печать 13.09.2004 г.
Рецензент И.Г.Дуткевич.

УДК 615.246

ПЛАЗМАФЕРЕЗ ДОНОРСКОЙ КРОВИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МОДИФИЦИРОВАННОГО ПЛАЗМОФИЛЬТРА ПФМ-800

А.Ю.Соловьёв, Б.Я.Басин, Л.К.Шатаева

Институт высокомолекулярных соединений РАН, ЗАО «Плазмофилтр», Санкт-Петербург, Россия

PLASMAPHERESIS OF DONOR'S BLOOD WITH THE USE OF PLASMOFILTRE PFM-800

*A.Yu.Solovjov, B.Ya.Basin, L.K.Shatayeva*Institute of High Molecular Compounds of the Russian Academy of Medical Sciences,
JSC Ltd «Plasmofiltre», St.-Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2005 г.

ВВЕДЕНИЕ

Совершенствование методов лечения пациентов в условиях плановой и экстренной медицинской помощи предполагает использование новых технологий, позволяющих уменьшить длительность лечения больных и риск развития различного рода осложнений. Одной из наиболее эффективных лечебных методик является плазмаферез, позволяющий существенно улучшать состояние больных путем удаления из крови определенных веществ, в наибольшей степени обладающих токсическим эффектом.

Отечественная медицинская промышленность осуществляет серийное производство мембранных плазмофильтров «ПФМ-800» (ЗАО «Плазмофилтр», Санкт-Петербург), с помощью которых можно выполнять плазмаферез в самом безопасном его варианте — мембранном. Десятилетний клинический опыт их применения (проведено более 200 000 процедур мембранного плазмафереза) подтвердил широкие возможности и дальнейшую перспективу развития данного метода лечения [1, 2].

Однако само устройство для фильтрации крови на трековых мембранах (ТМ) из полиэтилентерефталата (ПЭТФ) не лишено определенного рода недостатков. Одним из них является недостаточная гидрофильность ТМ, что приводит к активации тромбоцитов и постепенному засорению фильтрующей поверхности сгустками фибрина.

Целью исследования являлась разработка метода модификации поверхностного слоя мембраны путем иммобилизации на нем природных полимеров и исследование гемосовместимости модифицированных плазмофильтров ПФМ-800.

Известные способы химической модификации поверхности ТМ, включающие в себя ковалентное присоединение гидрофильных полимеров, как правило, приводят к значительному сужению пор. Предлагаемая методика по гидрофилизации фильтрующей поверхности ТМ путем иммобилизации компонентов плазмы крови — сывороточного альбумина и гепарина — может существенно снизить засорение плазмофильтров [3–5].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В работе использовали плазмофилтр ПФМ-800 на основе ТМ из ПЭТФ с диаметром пор 500 нм и с номинальной площадью фильтрующей поверхности ТМ, равной 800 см².

Модификацию плазмофильтра методом ковалентной пришивки сывороточного альбумина (СА) и гепарина (Гпр) проводили по разработанной нами методике, которая описана ранее в статье [5].

Контактные углы [6] при смачивании интактных и модифицированных трековых мембран водными растворами определяли по методу пластинки Вильгельми на приборе «Krusz-12» (ФРГ).

Для стандовой процедуры плазмафереза использовали донорскую кровь с добавлением в качестве антикоагулянта 4% водного раствора натрия цитрата в соотношении с кровью 1 : 9 [2]. Перед проведением эксперимента кровь в герметичных пакетах термостатировали на водяной бане при температуре 37° С. В дальнейшем плазмаферез проводили при температуре окружающего воздуха 25° С без дополнительного термостатирования магистралей и плазмофильтра.

Для оценки влияния многослойного белкового покрытия ТМ на гемосовместимость интактных

и модифицированных плазмофилтров сравнивали параметры проведения процесса: изменение скорости отделения плазмы и активацию тромбоцитов. Критерием активации тромбоцитов служит содержание серотонина в плазме крови [7].

Кровь поступала в плазмофилтр под избыточным гидростатическим давлением с минимальной скоростью 3 мл/мин. Через определенные

защиты компонентов плазмы крови — сывороточного альбумина и гепарина — может существенно снизить межфазную энергию на поверхности контакта полимера с кровью.

В табл. 1 представлено сравнение значений углов смачивания и межфазной свободной энергии поверхности раздела для разных модифицирующих покрытий гидрофилизированных ТМ.

Таблица 1

Углы натекания (Θ) и межфазная свободная энергия при смачивании интактной и модифицированных трековых мембран

Материал	Θ , град	Свободная энергия поверхности мембраны E_s , мДж/м ² по уравнению (2)	Энергия адгезии W_{sl} , мДж/м ² по уравнению (3)	Межфазная свободная энергия поверхности раздела E_{sl} , мДж/м ² по уравнению (1)
Интактная ТМ	70	32,4	97,1	8,1
ТМ ~ СА	47	51,5	122,5	1,9
ТМ ~ (СА-СА)	52	47,5	117,6	2,7
ТМ ~ (СА-СА-СА)	53	46,7	116,6	2,9
ТМ ~ (СА-Гпр)2	40	56,7	128,5	1,0
ТМ ~ Фбг	54	45,9	115,6	3,1
(ТМ ~ тромб)*	96	14,6	65,2	22,2

* немодифицированный образец мембраны из плазмофилтра, находившейся в контакте с кровью в течение 90 мин; в состав тромба входят фибрин и форменные элементы крови.

промежутки времени отделяемую плазму отбирали и проводили анализ содержания серотонина.

Определение концентрации серотонина в плазме крови как критерия активации тромбоцитов проводили при анализе депротеинизированной плазмы методом ВЭЖХ [8].

После окончания экспериментального плазмафереза плазмофилтр разбирали, промывали мембраны изотоническим раствором натрия хлорида и исследовали их морфологию.

Сканирующую электронную микроскопию интактных и модифицированных образцов ТМ проводили на электронном микроскопе марки Vega Plus TS 5135 MM. Для этого образцы мембран предварительно сушили в ламинарном боксе при температуре 25°С. После этого методом вакуумного напыления на установке VEF «Akashi» наносили слой платины толщиной 4–5 нм. Морфологию изучаемого образца мембраны исследовали с учетом сканирования 5–7 различных ее участков.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для гидрофобных полимерных поверхностей характерна неспецифическая сорбция белков, обусловленная высокой межфазной энергией на границе раздела фаз.

Разработанный подход к гидрофилизации фильтрующей поверхности ТМ путем иммобили-

Обозначив через E_l свободную поверхностную энергию водного раствора, через E_s — свободную поверхностную энергию твердого полимера, а возникающую при этом энергию адгезии — через W_{sl} , получаем известное соотношение [9]:

$$E_{sl} = E_s + E_l - W_{sl}. \quad (1)$$

где величина E_{sl} характеризует межфазную поверхностную энергию на границе раздела фаз «мембрана — вода».

Свободную поверхностную энергию твердого тела мы оценивали по значению контактного угла смачивания по уравнению Гуда [8].

$$E_s = E_l(1 + \cos\Theta)^2 / 4. \quad (2)$$

Межмолекулярные силы на границе раздела «мембрана — вода» являются дисперсными, для которых известна следующая приближенная формула для параметра W_{sl} , характеризующего прочность адгезионного контакта между фазами:

$$W_{sl} \approx 2(E_s \times E_l)^{1/2}. \quad (3)$$

Изменение контактных углов смачивания интактной и модифицированной мембран отражает изменение межфазной энергии на поверхности раздела полимера и водного раствора. Дегидратация нанесенных белковых покрытий приводит к изменению конформации СА. Поэтому белковое покрытие, иммобилизованное на по-

верхности, вносит свой вклад в гидрофилизацию мембраны только после восстановления гидратации и набухания макромолекул СА.

Существует мнение, что если межфазная поверхностная энергия не превышает уровня 2 мДж/м^2 , то на поверхности раздела не происходит ни необратимой адсорбции, ни денатурации белков [10].

Как видно из данных, представленных в табл. 1, сорбция монослоя сывороточного альбумина приводит к снижению межфазной энергии поверхности раздела «мембрана — вода» по сравнению с интактной мембраной. Последующие этапы модификации мембраны посредством нанесения двух и более слоев СА при их фиксации глутаровым альдегидом показывают незначительную гидрофобизацию поверхности, что можно объяснить влиянием плотности сшивки в поверхностном слое покрытия. Тем не менее, такое покрытие инертно к сорбции плазменных белков, в частности фибриногена (Фбг).

Как следует из табл. 1, наиболее гидрофильным покрытием является ТМ ~ (СА-Гпр)₂, что соответствует наименьшему значению межфазной энергии. Напротив, тромбированная поверхность мембраны, содержащая фибриновую сетку и форменные элементы крови, обладает гидрофобными характеристиками с максимальной межфазной энергией, способствующей сорбции белков и процессу тромбообразования.

Одним из факторов инициирования тромбообразования является активация тромбоцитов при контакте с инородными поверхностями. Известным маркером активации тромбоцитов является серотонин [7]. На рис. 1 представлена зависимость концентрации серотонина в плазме крови от времени плазмафереза на интактных и модифицированных модулях ПФМ-800.

Как видно из рисунка, модифицированные плазмофилтры не оказывают активирующего воздействия на тромбоциты, тогда как контрольные блоки только в результате сорбции плазмен-

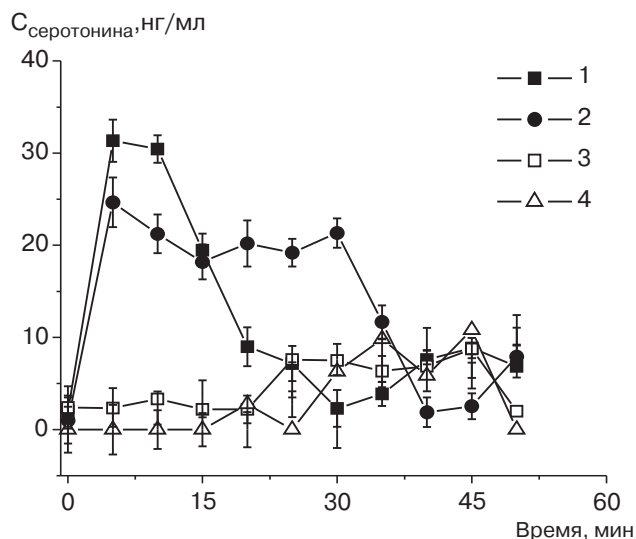


Рис. 1. Изменение концентрации серотонина в плазме крови при ее контакте с поверхностью интактной (1, 2) и модифицированной мембраны с покрытием (СА-Гпр)₂ (3) и четырехслойным альбуминовым покрытием — (СА)₄ (4).

ных белков приобретают аналогичные свойства после контакта с кровью в течение 40 мин; при этом поток плазмы через мембрану практически останавливался.

После эксперимента плазмофилтрат промывали изотоническим раствором натрия хлорида в режиме рециркуляции и измеряли скорость фильтрации воды для определения гидродинамического сопротивления использованных модулей в сравнение с интактным модулем.

В табл. 2 представлены данные об изменении скорости протекания воды через интактные и модифицированные плазмофилтраты до и после плазмафереза.

Как видно, использование немодифицированных плазмофилтратов завершается полной потерей протеканности мембран. Это наблюдение подтверждается данными электронной микроскопии мембран, извлеченных из модулей, использованных в процедуре плазмафереза.

На рис. 2 представлены микрофотографии ТМ, извлеченных из плазмофилтратов после операции плазмафереза. Как видно из данных СЭМ,

Таблица 2
Влияние модификации трековой мембраны на гидродинамическое сопротивление плазмофилтрат ПФМ-800 до и после процедуры плазмафереза

Модификация плазмофилтрат ПФМ-800	До плазмафереза	После плазмафереза	
	относительная скорость фильтрации воды V / V_0 , ($\pm 10\%$)		тромбообразование
Интактный ПФМ	100	<10	+++
ПФМ — СА	90	<10	++
ПФМ — ПЭГ	95	<10	++
ПФМ — (СА-СА) ₂	83	65	—
ПФМ — (СА-Гпр) ₂	85	70	—

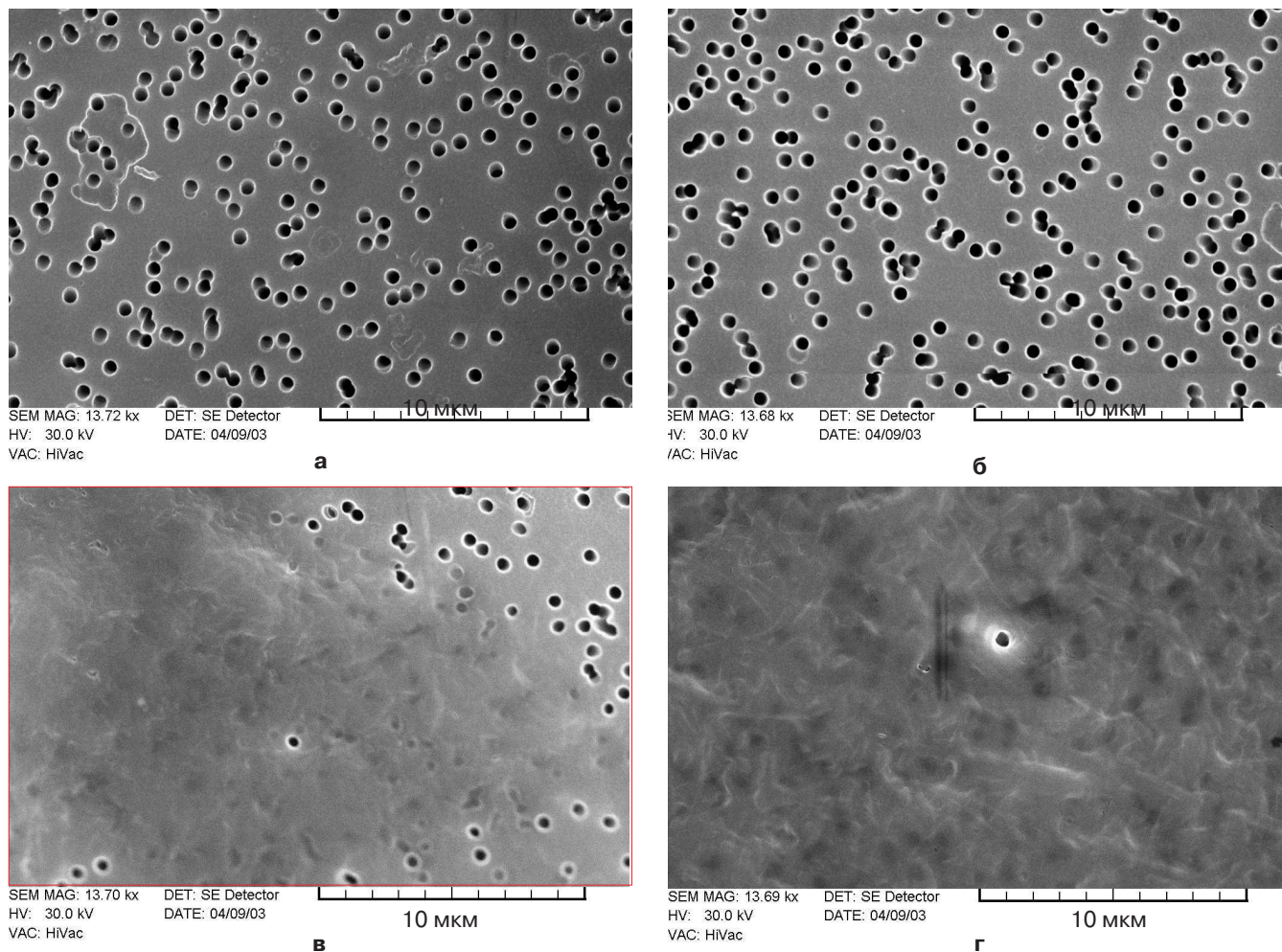


Рис. 2. Микрофотографии СЭМ: а — интактная трековая мембрана до плазмафереза; б — мембрана, модифицированная покрытием (СА-Гпр)₂ после плазмафереза; в, г — образцы загрязненной (тромбированной) поверхности немодифицированной трековой мембраны из плазмофильтра после контакта с кровью в течение 1,5 часов.

мембрана с гидрофильным покрытием (САГпр)₂ сохранила нетромбированную поверхность и открытые поры, как и интактная мембрана до контакта с кровью.

Таким образом, на основании результатов проведенных экспериментов можно сделать вы-

вод, что использование модифицированных плазмофильтров с покрытием, состоящим из сшитых слоев альбумина или альбумина с гепарином, сохраняет начальное гидродинамическое сопротивление мембраны и существенно снижает активацию тромбоцитов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зеликсон Б.М., Басин Б.Я., Гуревич К.Я., Воинов В.А. Мембранное устройство и способ его изготовления / Патент РФ 2021823 // Бюлл. Изобретения.— 1994.— № 20.
2. Воинов В.А. Эфферентная терапия. Мембранный плазмаферез.— СПб.: Эскулап, 1999.— 245 с.
3. Brynda E., Houska M. Preparation of organized protein multilayers // Macromol. Rapid. Commun.— 1998.— Vol. 19, № 4.— P. 173–176.
4. Соловьев А.Ю. Гидрофилизация трековых мембран на основе полиэтилентерефталата: Автореф. дисс... канд. хим. наук.— СПб., 2004.— 23 с.
5. Соловьев А.Ю., Brynda E., Houska M., Bleha M., Шатаева Л.К. Нанесение многослойного белкового покрытия на поверхность полиэтилентерефталата // Высокомолекул. соединения.— 2003.— Т. 45.— № 9.— С. 1574–1579.
6. Адамсон А. Физическая химия поверхностей.— М.: Мир, 1979.— 568 с.
7. Шитикова А.С. Тромбоцитарный гемостаз.— СПб.: Изд-во СПбГМУ, 2000.— 227 с.
8. Anderson G.M. Determination of serotonin in whole blood, platelet rich plasma, platelet-poor plasma, and plasma ultrafiltrate // Life Sci.— 1987.— Vol. 40.— P. 1063–1070.
9. Полимеры медицинского назначения / Под ред. С.Манабу.— М.: Медицина, 1981.— 247 с.
10. Andrade J.D. Surface Chemistry and Physics.— New-York, London: Plenum Press, 1985.— Vol. 2.— 243 p.

Поступила в редакцию 3.12.2004 г.
Рецензент Н.А.Беляков.

УДК 616.424-0.89.48+616.36+008.064+616.36-004-08-06

НАРУЖНОЕ ДРЕНИРОВАНИЕ ГРУДНОГО ПРОТОКА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ОСТРОЙ ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ ОСЛОЖНЕННОМ ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ

Р.В.Кадырбаев

Институт медицинского образования Новгородского государственного университета
им. Ярослава Мудрого, Великий Новгород, Россия

OUTER DRAINAGE OF THORACIC DUCT IN COMPLEX TREATMENT OF ACUTE HEPATIC FAILURE IN COMPLICATED LIVER CIRRHOSIS

R.V.Kadyrbayev

Institute of medical education of Novgorod state university named after Yaroslav Moodrij,
Velikij Novgorod, Russia

© Р.В.Кадырбаев, 2005 г.

Работа посвящена сравнительному анализу результатов наружного лимфодренирования при острой печеночной недостаточности на фоне цирроза печени, осложненного резистентным асцитом, холестазами, пищеводно-желудочными кровотечениями. Доказана эффективность применения детоксицированной асцитической жидкости для замещения дефицита удаляемой высокотоксичной лимфы, адекватной по содержанию белка удаленной лимфе. При замещении дефицита лимфы сорбированной асцитической жидкостью, произведенном 64 больным, умерли 8 (12,5%). Лучшие результаты получены при лазерном облучении сорбированной асцитической жидкостью (летальности нет) и при частичном замещении лимфы асцитической жидкостью с последующей лимфосорбцией (летальность 5%). При замещении лимфы белково-коллоидно-кристаллоидными препаратами, независимо от причины развития печеночной комы, умерли 14 (31,8%) из 44 больных. Это в 2,5 раза больше, чем при замещении лимфопотери адекватным по содержанию белка количеством детоксицированной асцитической жидкости. Когда основное заболевание осложнялось еще и внутрипеченочным холестазом, гомеостатические нарушения были более глубокими, а летальность — более высокой. В зависимости от осложнения цирроза печени наиболее высокая летальность отмечается после лимфодренирования при активном циррозе печени с холестазом — 30% и при острых пищеводно-желудочных кровотечениях — 27,6%, наименьшая — при циррозе печени, осложненном резистентным асцитом — 12,5%.

The study is devoted to comparative analysis of the results of outer lymphodrainage in acute liver failure against the background of liver cirrhosis complicated by resistant ascites, cholestasis, esophageal-gastric bleedings. Efficiency of substitution of detoxified ascitic fluid for substituting (?) deficiency of removed highly toxic lymph which is adequate according to the content of protein to the removed lymph. As a result of substitution of deficiency of the lymph of sorbed ascitic fluid made for 64 patients 8 of them (12,5%) died. Better results were obtained in laser exposure of sorbed ascitic fluid (no lethality) and in partial substitution of the lymph of ascitic fluid with the following lymphosorption (5% lethality). When lymph was substituted by protein-colloid-crystal preparations regardless of the cause that brought about hepatic coma, 14 (31,8%) out of 44 patients died. This is 2,5 higher than in case when the loss of lymph is substituted by the amount of detoxified ascitic fluid which is adequate in protein content. Homeostatic disturbances were more prominent and lethality higher in patients, when the underlying disease was complicated by intrahepatic cholestasis. Depending on complication with hepatic cirrhosis the highest lethality after lymphodrainage in active hepatic cirrhosis with cholestasis was 30% and in acute esophageal-gastric bleedings — 27,6% and the lowest lethality in hepatic cirrhosis complicated by resistant ascites was 12,5%.

ВВЕДЕНИЕ

Одним из тяжелейших осложнений цирроза печени (ЦП) является острая печеночная недостаточность, нередко развивающаяся на фоне резистентного асцита, пищеводно-желудочных крово-

течений, холестаза. Гемосорбция в лечении этих больных неприменима ввиду исходной тромбоцитопении и гипокоагуляции. Эффективно наружное дренирование грудного протока (НДГП) с удалением токсичной лимфы [1–4]. Однако все авторы отмечают сложности, связанные с воспол-

нением теряемых с лимфой ингредиентов, особенно белков, даже при использовании лимфосорбции, так как в первые двое суток ввиду высокой токсичности лимфы сорбция ее может быть неэффективной, и лимфу приходится удалять [5].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под нашим наблюдением находились 110 больных, поступивших в клинику с острой печеночной недостаточностью, в прекоме или коме на фоне осложнений:

1. Декомпенсированный цирроз печени, осложненный резистентным асцитом, — 56 пациентов:

- а) без холестаза — 35 больных;
- б) с холестазом — 21 больной.

2. Активный цирроз печени — 25 пациентов:

- а) с холестазом — 10 больных;
- б) без холестаза — 15 больных.

3. Пищеводно-желудочные кровотечения (группа Child C) — 29 больных.

Основным условием выполнения временно-наружного дренирования грудного протока (ГП) при ЦП является использование такого метода, который не будет препятствовать естественному лимфотoku. Поэтому оптимальным способом дренирования протока является введение катетера через одну из его ветвей. При невыполнимости этого дренируется магистральный ствол.

При прерывистом типе ГП, с размерами лимфоузлов 2–4 мм, рассыпном его строении с диаметром веточек менее 1 мм, когда лимфодренирование в классическом варианте невозможно, в нашей клинике разработана и внедрена методика, позволяющая выполнить вмешательства и в подобных ситуациях (Андреев Г.Н., Ибадильдин А.С. «Способ лимфодренирования», 1988).

По этому способу пересекаются 3–4 веточки ГП при рассыпном типе строения (рис. 1, б), а при прерывистом типе ГП иссекаются 2–3 лимфоузла для вскрытия подходящих к ним лимфокапилляров (рис. 1, а). В прескаленную клетчатку укладывается силиконизированный дренаж диаметром 3–4 мм, с боковыми отверстиями, наружный конец которого выводится через контрапертуру у наружного угла операционной раны. Ткани над трубкой послойно герметично ушиваются, создавая условия для эвакуации изливающейся лимфы (рис. 1, в).

У 14 пациентов лимфодренирование выполнено по данной методике, у 16 больных дрениро-

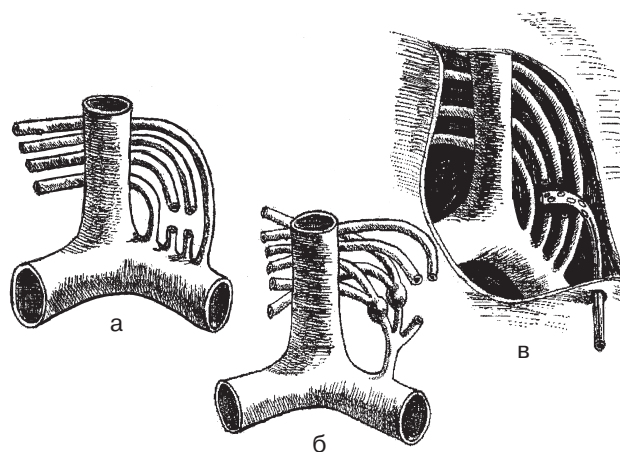


Рис. 1. Этапы лимфодренирования.

ван основной ствол ГП, у 80 больных — одна из ветвей ГП.

При мономагистральном типе строения ГП выполнение наружного дренирования грудного протока сопряжено с нарушением его проходимости и значительной потерей лимфы, особенно при высокой лимфатической гипертензии. Поэтому в подобных случаях рекомендуется производство сочетанных вмешательств: наложение лимфовенозного анастомоза (ЛВА) с одновременным наружным дренированием его [6] или наложение ЛВА по окончании дренирования [7].

Но при острой печеночной недостаточности подобная сочетанная операция не купирует лимфатическую гипертензию вследствие значительного сброса токсичной лимфы в венозную систему. Наложение же анастомоза с измененной отечной стенкой протока представляет сложную задачу.

Для исключения попадания лимфы в венозную систему на высоте эндотоксикоза мы, по завершении этапа наружного дренирования ГП традиционным способом, свободный конец лимфодренажа проводили сквозь вену сверху вниз и сшивали стенки вены и протока вокруг него 4 узловыми швами до их соприкосновения (рис. 2). При удалении катетера из ГП лимфорей исключается, так как лимфа оттекает через лимфовенозное соустье по ходу дренажной трубки (патент РК от 01.04.1999 г., № 10727).

У всех больных с высоким дебитом лимфы давление в грудном протоке составляло от 310 мм вод. ст. до 440 мм вод. ст., а в яремной вене — от 160 до 200 мм вод. ст., лимфовенозный градиент — 150 и более мм вод. ст. Суточный дебит лимфы составлял 6000–8000 мл.

Сочетанное дренирование по указанной методике выполнено 7 больным с хорошим результатом. У одного из них, ввиду выраженного склероза прескаленной клетчатки с деформацией ди-

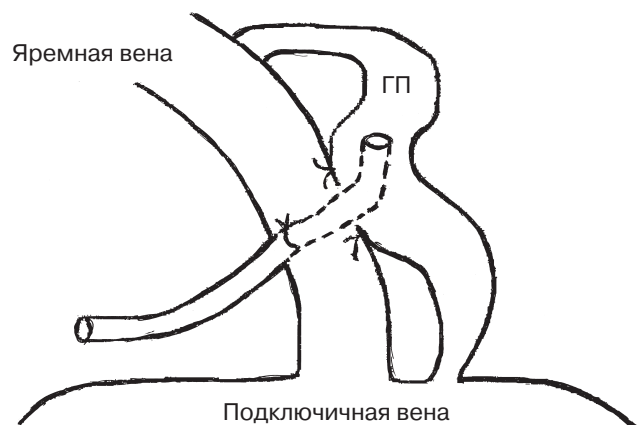


Рис. 2.

стального отдела ГП, наряду с наружным дренированием, произведен дуктолиз.

Одной из важнейших проблем при проведении НДГП является восполнение теряемых с лимфой белков, жиров, ферментов.

Ни при одном из существующих и широко применяемых способов восполнения лимфопотери не удастся адекватно восполнить дефицит теряемых с лимфой ингредиентов, прежде всего белков, так как оно требует большого объема дорогостоящих препаратов и значительных финансовых затрат.

Наиболее эффективен способ восполнения лимфопотери введением детоксицированной асцитической жидкости (АЖ) [8].

АЖ по составу близка к лимфе, но благодаря диализирующим свойствам брюшины содержит меньше токсичных веществ и легче сорбируется. Кроме того, она является мощным лимфостимулятором, способствующим активному удалению токсинов из тканей.

При асцитореинфузии отмечено увеличение лимфотока уже через 8 минут после начала инфузии. Максимум лимфотока — 40–50 мл в минуту (при начальном лимфотоке — 1–1,5 мл в 1 минуту), затем он постепенно снижается, оставаясь повышенным в течение 4–5 часов после окончания реинфузии АЖ.

Использование АЖ, помимо лечебного, дает экономический эффект, прежде всего за счет отсутствия необходимости в использовании дорогостоящих белковых и коллоидных препаратов.

АЖ содержит в среднем от 10 до 62 г/л белков, из них 60–85% — это альбумины, что выше, чем в плазме крови больного [8, 9].

Положительный эффект реинфузии асцитической жидкости может быть обусловлен не только возвращением нативного белка, но и большим содержанием в ней антиатерогенных липопроте-

идов высокой плотности и эссенциальных фосфатидилхолинов, которые попадают в асцитическую жидкость из кишечной стенки, минуя лимфу и кровь [10].

Асцитосорбция (АС) применяется для замещения токсичной лимфы в первые дни с последующей лимфосорбцией. При сохранении высокой токсичности лимфы АС выполняется во все сроки лимфодренирования (от 4 до 8 дней). Детоксицированная АЖ вводится в объеме, адекватном теряемому с лимфой белку. При содержании в асцитической жидкости белка 20 г/л и ниже показана ее ультрафильтрация для достижения нужной концентрации белка и уменьшения во столько же раз объема жидкости. Асцитоперфузат подвергается карбосорбции и лазерному или ультрафиолетовому облучению.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Из 110 пациентов 56 были больны циррозом печени, осложненным резистентным асцитом в стадии декомпенсации, у 21 из них был внутрипеченочный холестаз. Обычно эти пациенты не выделяются из общей массы больных с асцитом. Однако они отличаются, прежде всего, высокими показателями щелочной фосфатазы в плазме крови ($p < 0,05$) и большей активностью АлАТ, т. е. у них, наряду с холестазом, более активированы цитолитические процессы.

Изучение состава плазмы крови, асцитической жидкости и лимфы показало более высокое содержание в обеих группах общего билирубина в лимфе, нежели в плазме крови, и особенно низкое — в АЖ.

Обращает на себя внимание высокая доля альбуминов в пуле белков АЖ при низкой их нативности (табл. 1).

В табл. 2 приведены данные об изменении состава АЖ после асцитосорбции, что свидетельствует о возможности замещения ею токсичной лимфы.

При анализе состава АЖ до и после сорбции отмечено, что в детоксицированной АЖ содержание билирубина снижалось в 3 раза, остаточного азота — в 1,5 раза, АлАТ — более чем в 2 раза, повысилось только содержание хлоридов (см. табл. 2).

При активном циррозе печени (АЦП) с холестазом достоверно повышено содержание билирубина ($p < 0,05$), особенно щелочной фосфатазы ($p < 0,001$) и липидов ($p < 0,05–0,01$), более выражена степень эндогенной интоксикации по МСМ ($p < 0,01$), чем при АЦП без холестаза.

Таблица 1

Показатели гомеостаза в плазме крови, асцитической жидкости и лимфе при декомпенсированном циррозе печени, осложненном резистентным асцитом, с холестазом и без него

Показатели				Без холестаза			С холестазом			Норма
				плазма	АЖ	лимфа	плазма	АЖ	лимфа	
Билирубин, мкмоль/л	общий			75,6	41,4*	90,6	92,4	43,6*	100,6	8,5—20,5
				5,8	4,4	6,2	9,8	4,6	9,8	
	прямой			40,2	24,2*	48,5	49,2	26,6*	52,8	25%
				3,3	2,4	6,8	6,3	3,4	4,8	
Белки плаз- мы крови	общий, г/л			66,5	21,4*	47,3				60—88
				2,3	2,2	4,7				
	фракции	альбумины	г/л	22,1	13,9*					33—52
				1,8	1,2					
			%		43,8	62,8*	—			55—65
					2,7	1,9				
		нативность		13,45	4,90*	—			55	
				1,80	2,05					
		К _с ^а ед.		0,78	1,69*	—			1,2—2,0	
				0,09	0,15					
Остаточный азот, ммоль/л				2,80	22,0	54,4*	38,8**	26,9*	54,1*	14,3—20,0
				2,3	2,9	3,6	2,2	2,9	3,0	
Ферменты	Трансами- назы, ммоль/л	АлАТ		1,08	0,48*	0,77	1,30**	0,78*	0,80	0,10—0,68
				0,06	0,06	0,06	0,06	0,07	0,07	
		АсАТ		0,56	0,32	0,54	0,60	0,37	0,54	0,10—0,45
				0,07	0,04	0,03	0,07	0,04	0,02	
		ЩФ, ед./л		75,6	—	111,8*	107,8**	—	118,0	10,0—60,0
				6,2		8,9	8,5		8,5	
Липиды	холестерин, ммоль/л			4,8	3,6	—	5,62	3,60	—	3,1—6,5
				0,6	0,8		0,56	0,57		
	лецитин, ммоль/л			3,36	0,79*	—	3,65	0,80*	—	1,1—2,0
				0,75	0,12		0,75	0,08		
	β-ЛП, г/л			22,2	—	—	22,3	—	—	1,3—7,3
				2,8			2,6			
МСМ, ед.				630,0	418,0*	750,0	632,6	418,0*	760,0	200—220
				22,4	30,0	36,8	42,3	32,2	38,6	

Примечание: * — различия между показателями внутри группы достоверны; ** — различия между группами достоверны (при $p < 0,05$ до $p < 0,01$).

Активность же АлАТ в 3 раза выше нормальных значений в обеих группах, но различия недостоверны.

У больных с пищеводно-желудочным кровотоком на фоне печеночной комы отмечается выраженная гипоальбуминемия ($39,1 \pm 2,4\%$) при высоком содержании γ-глобулинов ($38,4 \pm 4,0\%$), умеренном повышении билирубина ($54,5 \pm 8,2$ мкмоль/л) и трансаминаз (АлАТ — $1,13 \pm 0,11$ мкмоль/л), снижена в 1,5 раза антиоксидантная активность ($220,0 \pm 10,3$ ед.), повышено перекисное окисление липидов, особенно эритроцитов (МДА — $98,5 \pm 4,5$ нм/л), степень эндогенной интоксикации выше нормы в 4 раза (МСМ — $820,0 \pm 44,6$ ед.).

НДГП выполнено 35 больным с циррозом печени с резистентным асцитом, печеночной декомпенсацией без холестаза, из них у 23 дефицит

лимфы восполнялся детоксицированной АЖ. Умерли 4 (17,4%) пациента. У 12 больных лимфопотеря восполнялась сорбированной АЖ в первые двое суток, а затем переходили на лимфосорбцию. Умерших не было.

У 13 пациентов (из них двум проводилась лимфосорбция) в течение 2–4 недель отмечен рецидив острой печеночной недостаточности (ОПН). ОПН купирована у 9 пациентов асцитосорбцией, 4 человека умерли.

Общая послеоперационная летальность составила 11,4% (умерли 4 из 35 больных).

У 21 больного с асцитом и холестазом восполнение лимфопотери детоксицированной АЖ проводилось во все сроки из-за высокой токсичности лимфы. У 10 пациентов из них асцитосорбция дополнялась лазерным облучением (ЛО) АЖ. Летальности не было. Из 11 больных,

Таблица 2

Состав асцитической жидкости до и после асцитосорбции у больных с циррозом печени с асцитом в стадии декомпенсации

Показатели		До асцитосорбции	После асцитосорбции
Белки, г/л		21,4±1,2	20,3±2,8
Билирубин, мкмоль/л		41,4±1,4	13,9±2,5*
Остаточный азот, ммоль/л		27,0±3,9	17,8±1,4*
Трансаминазы, мкмоль/л	АлАТ	0,78±0,07	0,32±0,04*
	АсАТ	0,37±0,04	0,28±0,04
Липиды, ммоль/л	холестерин	3,60±0,57	2,80±0,42
	лецитин	0,79±0,12	0,43±0,04*
Электролиты, ммоль/л	калий	3,44±0,08	3,50±0,12
	натрий	124,9±2,7	125,0±2,9
	хлориды	158,8±8,6	200,3±13,1*

* — данные достоверны (p<0,05).

которым ЛО асцитической жидкости не производилось, умерли 3 (27,3%). Общая послеоперационная летальность — 14,3% (умерли 3 из 21 больного) (табл. 3).

У 15 больных с АЦП без холестаза 8 вышеприведенные препараты применялись для восполнения лимфопотери в течение 2 суток с последующей ЛС. Умер 1 из 8 (12,5%). У 7 пациентов лим-

Таблица 3

Наружное дренирование грудного протока и способы восполнения лимфопотери при острой печеночной недостаточности (прекоме и коме) на фоне различных осложнений цирроза печени

Нозологические формы		Число больных	Всего НДГП		Способ и сроки восполнения лимфопотери				
					асцитосорбция, УФАЖ			белково-коллоидно-кристаллоидные препараты	
			абс. число	%	во все сроки	во все сроки с ЛО	2 дня, затем ЛС	2 дня, затем ЛС	во все сроки
ЦП с резистентным асцитом, ОПН	без холестаза	абс. число	35	31,8	23	—	12		
		из них умерли	4	11,4	4 (17,4)	—	—		
	с холестазом	абс. число	21	19,1	11	10	—		
		из них умерли	3	14,3	3 (27,3)	—	—		
АЦП с ОПН	без холестаза	абс. число	10	9,1	—	—	—	5	5
		из них умерли	3	30,0				1 (20,0)	2 (40,0)
	с холестазом	абс. число	15	13,6				8	7
		из них умерли	4	26,6				1 (12,5)	3 (42,9)
Кровотечение из ВРВП и Ж, ОПН (группа Child)		абс. число	29	26,4			8	12	9
		из них умерли	8	27,6			1 (12,5)	3 (25,0)	4 (44,4)
Всего		абс. число	110	100,0	34	10	20	25	21
						64			46
		из них умерли	22	20,0	7 (20,6)	—	1 (5,0)	5 (20,0)	9 (42,9)
		всего (%)				8 (12,5)		14 (30,4)	

Всего из 56 больных с ЦП, осложненном резистентным асцитом и печеночной комой после НДГП умерли 7 (12,5%) пациентов.

Из 10 пациентов с АЦП, осложненным холестазом и печеночной комой у 5 восполняли лимфопотерю белково-коллоидно-кристаллоидными препаратами в течение 2 дней с последующей лимфосорбцией (ЛС). Умер 1 из 5 пациентов (20%). 5 больным эти препараты вводились во все сроки лимфодренирования (от 4 до 6 суток). Умерли 2 из 5 (40%).

фопотеря восполнялась препаратами во все сроки, умерли 3 (42,9%) человека.

Общая послеоперационная летальность при АЦП составила 28,0% (умерли 7 из 25).

Из 29 больных с пищеводно-желудочным кровотечением на фоне печеночной комы, у 8 еще и асцита. Этим 8 ввиду низкого содержания белка (12–15 г/л) произведена ультрафильтрация АЖ (4-кратная). Полученный асцитоперфузат (400–500 мл с содержанием белка 28–32 г/л) подвергнут еще и карбосорбции. Замещение

лимфопотери детоксицированным асцитоперфузатом проведено в течение 2 суток с последующей лимфосорбцией. Умер 1 из 8 (12,5%) пациентов. 12 больным в течение 2 суток дефицит лимфы восполнялся белково-коллоидно-кристаллоидными препаратами с последующей ЛС. Умерли 3 (25,0%) из 12 больных (см. табл. 3).

9 больным лимфу замещали во все сроки, умерли 4 (44,4%) человека.

Рецидив печеночной недостаточности в период от 2–3 дней до 2 недель отмечен у 12 пациентов, у 2 больных на этом фоне рецидивировало кровотечение. Консервативными мерами печеночная декомпенсация купирована у 4 человек, 8 пациентов умерли.

Общая послеоперационная летальность составила 27,6%.

Таким образом, замещение дефицита лимфы сорбированной АЖ произведено 64 больным, умерли 8 (12,5%) пациентов. Лучшие результаты

получены при лазерном облучении сорбированной АЖ (летальности нет) и при частичном замещении лимфы АЖ с последующей лимфосорбцией (летальность 5%).

При замещении лимфы белково-коллоидно-кристаллоидными препаратами, независимо от причины развития печеночной комы, умерли 14 (31,8%) из 44 больных. Это в 2,5 раза выше, чем при замещении лимфопотери адекватным по содержанию белка количеством детоксицированной АЖ.

У пациентов, у которых основное заболевание осложнялось еще и внутрипеченочным холестазом, гомеостатические нарушения были более глубокими, а летальность — более высокой.

В зависимости от осложнения цирроза печени наиболее высокая летальность отмечается после НДГП при АЦП с холестазом — 30% и при острых пищеводно-желудочных кровотечениях — 27,6%, наименьшая — при ЦП, осложненном резистентным асцитом — 12,5%.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лебезев В.М. Функциональное состояние грудного лимфатического протока и его дренирование у больных портальной гипертензией: Автореф. дисс... канд. мед. наук. — М., 1977. — 26 с.
2. Панченков Р.Т., Выренков В.Ю., Ярема И.В. Лимфосорбция. — М.: Медицина, 1982. — 270 с.
3. Панченков Р.Т., Ярема И.В., Сильманович Н.Н. Лимфостимуляция. — М.: Медицина, 1986. — 239 с.
4. Пациора М.Д., Цациниди К.Н., Лебезев В.М. Управляемое дренирование грудного лимфатического протока // Хирургия. — 1977. — № 3. — С. 62–67.
5. Пациора М.Д. Хирургия портальной гипертензии. — 2-е изд. — Ташкент: Медицина, 1984. — 319 с.
6. Земляной В.П. ЛВА в хирургии печени: Автореф. дисс... канд. мед. наук. — Л., 1984. — 22 с.
7. Бебуришвили А.Г. Лимфатикостомия при холестатических гепатитах и ЛВА при циррозе печени с синдромом компенсированной портальной гипертензии // Хирургия ГЛП. Труды ВГМИ. — 1982. — Т. 35, Вып. 4. — С. 65–73.
8. Андреев Г.Н., Ансатаров Э.А., Ибадильдин А.С. и др. Диагностика и лечение осложнений портальной гипертензии. — Алматы: Казахстан, 1994. — 317 с.
9. Ибадильдин А.С. Комплексное лечение больных резистентным асцитом при портальной гипертензии: Автореф. дисс... канд. мед. наук. — Алма-Ата, 1989.
10. Косухин А.Б., Рюдигер П.Э., Ахметова Б.С. и др. Сравнительная характеристика липидного состава липопротеидов плазмы крови и асцитической жидкости // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. — 1989. — № 2. — С. 13–17.

Поступила в редакцию 15.06.2004 г.
Рецензент В.П.Земляной.

УДК 616.1/.4:378.661

ПРЕПОДАВАНИЕ ОСНОВ ЭФФЕРЕНТНОЙ ТЕРАПИИ СТУДЕНТАМ-МЕДИКАМ

Э.А.Петросян, А.А.Сухинин, И.С.Захарченко, А.Э.Погосян, Ю.В.Помещик
Кубанская государственная медицинская академия, Краснодар, Россия

TEACHING MEDICAL STUDENTS FUNDAMENTALS OF EFFERENT THERAPY

E.A.Petrosyan, A.A.Suhinin, I.S.Zaharchenko, A.E.Pogosyan, Yu.V.Pomeshchik
The Kuban State Medical Academy, Krasnodar, Russia

© Коллектив авторов, 2005 г.

Методы эфферентной терапии могут быть востребованы во всех областях современной медицины — от амбулаторной практики до интенсивной терапии и реанимации. Широкому кругу врачей неизвестны возможности эфферентной терапии, чему во многом способствует отсутствие преподавания эфферентной терапии в вузах. Преподавание основ эфферентной терапии является необходимым, должно быть организовано на существующих в вузах базах, обладающих соответствующим потенциалом и может проводиться в рамках элективных курсов. Преподавание эфферентной терапии должно проводиться дифференцированно для студентов различных специальностей и включать в себя основы биохимии, биофизики, патофизиологии процессов, требующих применения методов эфферентной терапии, техники выполнения эфферентных операций, возрастной и нозологической специфики методов эфферентной терапии.

Method of efferent therapy can be demanded in all areas of modern medicine — from out-patient practice to intensive therapy. The wide circle of doctors don't know the possibilities of efferent therapy, because of absent teaching such subject at medical high schools. The teaching of efferent therapy foundation is necessary, must be organised on high school basises, having so possibilities, and can be conducting at the limits of elective courses. The teaching of efferent therapy must be different for the students of different specialities and include foundation of biochemistry, biophysics, patophysiological processes, demanding application of efferent therapy methods, technique of carrying out of efferent operations, age and nosologic specific efferent therapy methods.

Эфферентная терапия (от *лат.* *efferens* — выводить) направлена на выведение из организма токсичных и балластных веществ, метаболитов и осуществляется главным образом с помощью медико-технических систем [1]. Основной точкой приложения эфферентных методов является эндогенная интоксикация, сопровождающая большинство заболеваний [1–3].

Влияние эфферентной терапии на патологические процессы не исчерпывается прямой детоксикацией. При некоторых состояниях целью применения эфферентных методов лечения является необходимость коррекции иммунологических нарушений (путем выведения избытка циркулирующих иммунных комплексов, иммунокомпетентных клеток, аутоантител). Практическое значение имеет также возможность направленной коррекции белкового и водно-электролитного состава крови [4, 5].

Таким образом, методы эфферентной терапии могут быть востребованы во всех областях

современной медицины — от амбулаторной практики до интенсивной терапии и реанимации.

Однако широкому кругу врачей практически неизвестны потенциальные возможности эфферентной терапии. Этому во многом способствует отсутствие преподавания эфферентной терапии в вузах, причиной которого является, в частности, задержка оформления самой специальности «эфферентная терапия».

Перечень учебных заведений, в которых изучается эфферентная терапия, на сегодняшний день невелик и включает в себя, прежде всего, различные уровни последипломной подготовки врачей. С 1994 г. на кафедре общей клинической патологии СПбМАПО (Санкт-Петербург) по инициативе профессоров Н.А.Белякова и К.Я.Гуревича был создан курс эфферентной терапии, на базе которого в 2000 г. была образована кафедра нефрологии и эфферентной терапии (зав. кафедрой проф. К.Я.Гуревич) [6].

Преподавание эфферентной терапии осуществляется на кафедре нефрологии и гемодиализа ММА им. И.М.Сеченова (Москва), на кафедре пропедевтики внутренних болезней СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова в системе факультета последипломного обучения. Однако студенты медицинских вузов получают отрывочные сведения от энтузиастов эфферентной терапии, чаще всего при изучении реаниматологии.

В 1992 г. на базе Республиканского центра функциональной хирургической гастроэнтерологии (г. Краснодар) была создана лаборатория экспериментальной гастроэнтерологии (зав. лабораторией д-р мед. наук Э.А.Петросян). На базе лаборатории проводилось исследование возможности применения методов эфферентной терапии в гастроэнтерологии, был подготовлен и читался курс лекций для врачей.

В 1997 г. при кафедре анестезиологии и реаниматологии ФППВ КубГМА (г. Краснодар) был открыт курс эфферентной терапии, и с тех пор она называется кафедрой анестезиологии и реаниматологии с курсом эфферентной терапии (зав. кафедрой проф. И.Б.Заболоцких). Однако для студентов-медиков эфферентная терапия на сегодняшний день — *terra incognita*.

Обращение кафедры оперативной хирургии топографической анатомии КубГМА (зав. кафедрой Э.А.Петросян) к теме эфферентной терапии не случайно. Изучаемая на кафедре дисциплина занимает важное место в подготовке врача любой специальности и обеспечивает преемственность преподавания общетеоретических и клинических дисциплин. Одной из составных частей дисциплины является экспериментальная медицина. Именно кафедра оперативной хирургии и топографической анатомии, располагая развитой экспериментальной базой, способна разрабатывать, патогенетически обосновывать и предлагать к внедрению новые методы и способы эфферентной терапии.

Кафедра оперативной хирургии и топографической анатомии КубГМА занимается вопросами эфферентной терапии более 15 лет. За это время по вопросам эфферентной терапии была защищена 1 докторская и 7 кандидатских диссертаций, получено 16 патентов СССР и РФ, опубликовано около 40 работ в центральной печати, сотрудники кафедры принимали участие в работе ряда съездов, конгрессов и научно-практических конференций международного и республиканского уровня. Разрабатываемые на кафедре оперативной хирургии и топографической

анатомии теоретические и практические основы эфферентной терапии легли в основу созданного в 2000–2001 гг. элективного курса «Основы эфферентной терапии».

Современное преподавание в высшей школе стоит на пороге преобразований, которые целесообразно представлять в виде двух взаимосвязанных процессов: совершенствование существующей образовательной системы и формирование новых концептуальных подходов и условий ее развития. Одним из новых вариантов получения студентом профильного специализированного образования является самостоятельный выбор изучаемых элективных курсов, которые позволяют ему получить более глубокие знания о новых современных направлениях развития медицинской теории и практики.

На наш взгляд, элективные курсы не должны повторять тематику основных предметов, преподаваемых кафедрой, и могут быть направлены на расширение кругозора студента. Поэтому тематика подобных курсов должна быть максимально разносторонней и затрагивать самые различные аспекты медицинской науки и практики.

Кафедра оперативной хирургии и топографической анатомии в настоящее время проводит элективный курс «Основы эфферентной терапии», рассчитанный на студентов II–VI курсов и позволяющий будущим врачам расширить свои представления о возможностях современной медицины.

На основе этого формируется главная цель преподавания: передать будущим врачам основы знаний об эфферентной терапии как базу для выбора и применения рационального способа лечения, а также предоставить студентам возможность приобретения основных практических навыков, необходимых при проведении методов экстракорпоральной гемокоррекции.

За время посещения элективного курса «Основы эфферентной терапии» студент должен:

- изучить теоретические основы гемосорбции, плазмафереза и плазмасорбции, непрямого электрохимического окисления крови, внутривенного лазерного облучения крови, ультрафиолетового облучения крови;

- изучить основные показания и противопоказания к применению методов эфферентной терапии в хирургии, терапии, дерматологии, акушерстве и гинекологии, реаниматологии;

- овладеть основами подготовки и проведения операций гемосорбции, плазмафереза

и плазмасорбции, внутривенного лазерного облучения крови, ультрафиолетового облучения крови на экспериментальных животных с различной патологией.

В результате изучения курса студент должен знать теоретические основы применения методов эфферентной терапии, показания и противопоказания к их применению при различных патологических состояниях.

В результате изучения курса студент должен уметь подготовить и провести операции гемосорбции, внутривенного лазерного облучения крови, ультрафиолетового облучения крови на экспериментальных животных.

Материальная база. Для проведения курса «Основы эфферентной терапии» кафедра располагает достаточно развитой материальной базой: несколькими аппаратами для проведения гемо-

Распределение учебных часов курса «Основы эфферентной терапии»

Лекции	8 часов
Семинары	8 часов
Практическое занятие	4 часа
Зачет	2 часа
Итого	22 часа

Для проведения элективного курса разработана рабочая программа и тематический план занятий.

Лекции. В ходе посещения курса лекций студент приобретает знания, необходимые для понимания общих принципов эфферентной терапии, обоснования применения тех или иных ее методов, показаний и противопоказаний к их применению, патогенеза развития возможных осложнений (табл. 1).

Таблица 1

Тематика и продолжительность лекционных, семинарских и практических занятий

№	Тема лекции	Продолжительность
1	Понятие об эфферентной терапии. История развития эфферентной терапии. Цели и задачи эфферентной терапии. Виды эфферентной терапии	2 часа
2	Квантовые методы гемотерапии (история метода, показания, техника проведения, осложнения)	2 часа
3	Гемосорбция как метод эфферентной терапии (история метода, показания, техника проведения, осложнения). Непрямое электрохимическое окисление как метод эфферентной терапии (история метода, показания, техника проведения, осложнения)	2 часа
4	Гемодиализ как метод эфферентной терапии (история метода, показания, техника проведения, осложнения)	2 часа
	Плазмаферез и плазмасорбция как методы эфферентной терапии (история методов, показания, техника проведения, осложнения)	
	Тема семинарского занятия	
1	Применение методов эфферентной терапии в хирургии	2 часа
2	Применение методов эфферентной терапии в терапии и иммунологии	2 часа
3	Применение методов эфферентной терапии в реаниматологии, наркологии и токсикологии	2 часа
4	Применение методов эфферентной терапии в акушерстве и дерматологии	2 часа
	Тема практического занятия	
1	Выполнение гемосорбции на животном с моделью острого медианового отравления	4 часа
2	Выполнение внутривенного лазерного облучения крови на экспериментальном животном	4 часа
3	Выполнение ультрафиолетового облучения крови на экспериментальном животном	4 часа

сорбции; аппаратами ЭДО различных модификаций; установками для УФОК и ВЛОК; аппаратом для мембранного плазмафереза — «Гемос-ПФ»; оснащенной экспериментальной операционной на 2 стола. Животные (собаки) для проведения экспериментальных операций в достаточном количестве выделяются виварием.

Лекционные, семинарские и практические занятия проводятся сотрудниками кафедры, имеющими соответствующий опыт работы.

Семинары. Семинарские занятия проводятся в группе из 13–17 студентов после прочтения полного курса лекций. Это связано с недостатком доступной для студентов учебной литературы по предмету. В группе проходит обсуждение темы, студенты читают заранее подготовленные доклады.

Практические занятия. После изучения основ теории эфферентной терапии студентам предоставляется возможность принять участие в состав-

ве группы из 7–10 человек (под контролем двух преподавателей) в выполнении одного из разработанных на кафедре практических занятий по эфферентной терапии. Роль и место студента в проведении операции распределяются заранее. В начале занятия студент докладывает о своих задачах в ходе выполнения лечебной процедуры, о возможных осложнениях и путях их преодоления. Подобная методика проведения занятий способна заинтересовать студентов, направлена на расширение опыта и кругозора в профессиональной сфере.

Контроль знаний студентов. Контроль знаний студентов проводится в ходе семинарских занятий и практического занятия. Окончательная оценка полученных студентом знаний проводится на зачетном занятии, и студенту в зачетную книжку заносится отметка «Элективный курс „Основы эфферентной терапии” — „зачтено”».

За время существования элективного курса «Основы эфферентной терапии» на кафедре обучение прошли 203 студента различных курсов и факультетов. Сокращение числа обучаемых на элективных курсах студентов в 2001/2002 и 2002/2003 годах проведено искусственно и обусловлено возможностями кафедры принять одновременно не более 40–50 человек.

вышение числа студентов лечебного факультета над педиатрическим отражает потерю интереса студентов-педиатров. Это привело к необходимости подготовки семинарских занятий, учитывающих особенности детского возраста.

Неожиданностью для нас оказалось то, что в 2002/2003 учебном году около трети слушателей курса составили студенты стоматологического факультета. Это привело к необходимости разработки для них отдельного рабочего плана, учитывающего специфику профессии, с одной стороны, и меньшую теоретическую подготовку студентов-стоматологов (в основном студентов II курса) — с другой.

В ходе обучения на элективном курсе «Основы эфферентной терапии» мы опираемся на полученные студентом знания по различным дисциплинам (см. ниже).

Однако на основании трехлетнего опыта преподавания сделан вывод о недостаточном понимании студентами (в силу разных причин, анализ которых не является предметом данной статьи) генеза многих патологических процессов в организме, развитие которых требует применения тех или иных методов эфферентной терапии. Поэтому необходимым и оправданным будет увеличение времени элективного курса за

Таблица 2

Распределение студентов, посещающих элективные занятия, по курсам

Курс	I	II	III	IV	V	VI
Число студентов	1	26	129	19	6	9
%	0,5	12,8	63,4	9,3	2,9	4,4

Как видно из табл. 2, в основном элективные занятия посещают студенты III курса (63,4% от общего числа). Общая доля студентов более старших курсов — 16,6%, но в основном это студенты, которые уже определились в своем профессиональном выборе.

Первоначальное пропорциональное распределение студентов лечебного и педиатрического факультетов, обучающихся на элективном курсе в 2000/2001 учебном году, отражает их численное соотношение в Академии (табл. 3). Резкое пре-

счет введения в программу лекции и семинарского занятия, посвященного биохимическим, биофизическим, патофизиологическим вопросам применения эфферентной терапии. Для этого, на наш взгляд, оправданным является привлечение для проведения элективных курсов не только преподавателей и аспирантов КубГМА, но и специалистов, работающих в других медицинских и научных подразделениях г. Краснодара. Эта практика позволила бы расширить тематику и улучшить качество элективных занятий.

Таблица 3

Распределение студентов, посещающих элективные занятия, по факультетам

Учебный год	Лечебный	Педиатрический	Стоматологический	Итого
2000/2001	72 (70,5%)	30 (29,5%)	—	102
2001/2002	55 (93%)	4 (7%)	—	59
2002/2003	28 (66,7%)	2 (4,7%)	12 (28,5%)	42
Всего за 3 года	155 (76%)	36 (17,7%)	12 (5,9%)	203

Перечень дисциплин, понимание которых необходимо для изучения элективного курса

Наименование дисциплины, на изучение которой опирается элективный курс	Наименование разделов (тем)
Медицинская физика	Физические основы биологического действия лазера, ультрафиолетового света
Медицинская химия	Основы коллоидной химии, окисление в биологических системах
Биохимия	Понятие о основах метаболизма при естественных и патологических процессах в организме
Патофизиология	Патогенез, этиология заболевания
Общая хирургия	Понятие об асептике и антисептике, хирургической операционной
Топографическая анатомия и оперативная хирургия	Хирургические доступы к сосудам, техника пункции и катетеризации сосудов, знание инструментария

Хотелось бы заметить, что элективные курсы, необязательные для студентов, являются обязательными для кафедр, но тем не менее не включаются в расчет учебной нагрузки, хотя подготовка и проведение полноценных, интересных и содержательных занятий требуют от преподавателя не меньше сил и времени, чем занятия по учебному плану.

ВЫВОДЫ

1. Преподавание основ эфферентной терапии студентам-медикам является необходимым и должно быть организовано на уже существующих в медицинских вузах базах, обладающих со-

ответствующим теоретическим, практическим и педагогическим потенциалом.

2. Преподавание основ эфферентной терапии должно проводиться дифференцированно для студентов различных специальностей.

3. Объем изучаемого материала должен включать в себя основы биохимии, биофизики, патофизиологии процессов, требующих применения методов эфферентной терапии, техники выполнения эфферентных операций, возрастной и нозологической специфики методов эфферентной терапии.

4. Необходимым является отношение к элективным курсам как к полноценной части учебной работы кафедры.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лопаткин Н.А., Лопухин Ю.М. Эфферентные методы в медицине.— М.: Медицина, 1989.— 352 с.
2. Лопухин Ю.М., Молоденков М.Н. Гемосорбция.— М.: Медицина, 1978.— 302 с.
3. Энтеросорбция / Под ред. Н.А.Белякова.— Л.: Центр сорбционных технологий, 1991.— 336 с.
4. Концепция экстракорпоральной детоксикации // Эфферентная терапия.— 1997.— Т. 3, № 4.— С. 3–6.
5. Подготовка и проведение эфферентных методов лечения. Методическое пособие для врачей / Под ред. Ю.М.Лопухина // Эфферентная терапия.— 1994.— Т. 2, № 4.— С. 3–35.
6. Беляков Н.А., Гуревич К.Я., Константинов Ю.В. и др. 5-летие курса эфферентной терапии — открытие кафедры нефрологии и эфферентной терапии // Эфферентная терапия.— 2000.— Т. 6, № 1.— С. 8–17.

Поступила в редакцию 25.04.2004 г.
Рецензент Н.А.Беляков.

ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ СООБЩЕНИЯ

УДК 618.2:618.3-008.6

ВЛИЯНИЕ ДИСКРЕТНОГО ПЛАЗМАФЕРЕЗА НА ДИНАМИКУ КОМПЛЕКСНОЙ ОТНОСИТЕЛЬНОЙ ДИЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ ПРОНИЦАЕМОСТИ КРОВИ БЕРЕМЕННЫХ, СТРАДАЮЩИХ ПОЗДНИМ ГЕСТОЗОМ

О.О.Телюк, Б.Ф.Хурасев, Е.М.Борзенко, С.И.Рудь
Курский государственный медицинский университет,
Областная акушерско-гинекологическая больница г. Курска, Россия

INFLUENCE OF PLASMAPHERESIS IN COMPLEX RELATIVE DIELECTRIC BLOOD PENETRABILITY OF PREGNANT WOMEN SUFFERING FROM OF PREGNANCY NEPHROPATHY

O.O.Teljuk, B.F.Khurasev, E.M.Borzenko, S.I.Rud
Kursk state medical university, Regional obstetrical-gynecological hospital of. Kursk, Russia

© Коллектив авторов, 2005 г.

Использован новый метод диагностики позднего гестоза II–III степени, заключающийся в определении комплексной относительной диэлектрической проницаемости крови. Изучена динамика комплексной относительной диэлектрической проницаемости крови беременных с поздним гестозом, получавших традиционное лечение (1-я группа), и комплексную терапию, включающую в себя дискретный плазмаферез (2-я группа). Динамика комплексной относительной диэлектрической проницаемости крови беременных доказывает преимущества использования плазмафереза в комплексном лечении позднего гестоза.

A new diagnostic method was used for defining of nephropathy of pregnant women (the 2nd and 3^d degrees). The method deals with determining complex relativity of dielectric blood penetrability. Dynamics of treatment given to pregnant women suffering from nephropathy differed in two groups that where pregnant women got traditional therapy (the 1st group) and that who received complex treatment — plasmapheresis (the 2nd group). Complex relativity of dielectric blood penetrability dynamics proves advantage of discrete plasmapheresis method used for complex treatment of pregnancy nephropathy.

Гестоз второй половины беременности относится к одному из наиболее грозных осложнений беременности, родов и послеродового периода, занимая ведущее место в структуре материнской и перинатальной смертности. Множество работ отечественных и зарубежных авторов посвящено проблеме ранней диагностики гестоза [1, 2]. Подробно изучены изменения в общем и биохимическом составе крови, морфологические и гистологически описаны изменения в органах и тканях при данной патологии. Однако диэлектрические свойства крови при позднем гестозе не изучались.

Цель работы: изучить динамику комплексной относительной диэлектрической проницаемости

крови беременных с поздним гестозом в процессе различных типов лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Были обследованы 44 беременных женщины с поздним гестозом средней степени тяжести (по классификации И.С.Сидоровой, 1996). В контрольную группу вошли 54 практически здоровые беременные.

Для изучения динамики комплексной относительной диэлектрической проницаемости (КОДП) крови в процессе лечения беременные с поздним гестозом были разделены на две подгруппы. Пациентки 1-й подгруппы (24 человека)

получали комплексное медикаментозное лечение с учетом степени тяжести гестоза: магнизиальную терапию, β -адреномиметики, антагонисты кальция, ангиопротекторы, метаболиты, витаминны и фитопрепараты.

Беременным 2-й подгруппы (20 человек) помимо традиционной терапии проводились сеансы лечебного плазмафереза. Плазмаферез включали в комплексную терапию гестоза при отсутствии стойкого клинического эффекта от общепринятых методов лечения. Проводилось 2–3 сеанса дискретного плазмафереза с интервалом между сеансами 1 неделя. Эксфузию выполняли малыми дозами (300–400 мл). За один сеанс удаляли 30–40% объема циркулирующей плазмы крови. Удаленную плазму замещали изотоническим раствором натрия хлорида и растворами гидроксипропилированных крахмалов (ГЭК) в соотношении удаленной плазмы и плазмозаменителей 1 : 1,3.

При концентрации общего белка крови менее 60 г/л для возмещения удаленной плазмы использовали свежесзамороженную плазму (300–500 мл).

Данные диэлектрических изменений в переменном электрическом поле выражаются в виде КОДП исследуемой среды (например, крови, мочи, слюны):

$$\epsilon = \epsilon' - j\epsilon'', \text{ где } j = \sqrt{-1},$$

где действительная часть — ϵ' , называемая диэлектрической проницаемостью, является основной характеристикой диэлектрических свойств вещества; мнимая часть — ϵ'' , называемая коэффициентом диэлектрических потерь, характеризует потери энергии в веществе, находящемся в переменном электрическом поле, и прямо связана с удельной электропроводностью вещества.

Параметры ϵ' и ϵ'' , измеренные на определенной частоте, зависят от таких характеристик объекта, как дипольный момент его макромолекул, их размеры, молекулярная масса, степень гидратации, электрическая симметрия. КОДП является безразмерной величиной.

Для исследования действительной и мнимой части комплексной относительной диэлектрической проницаемости крови в стерильных условиях из локтевой вены пациентки натошак забирали в обычную пробирку 2–3 мл крови.

Исследование комплексной относительной диэлектрической проницаемости крови проводилось трехкратно — до начала лечения, в середине курса и после окончания терапии.

Измерения проводились на строго заданной частоте колебания волны, равной 8,64 ГГц.

Для этого была использована СВЧ-установка и методика работы на ней, в которых был реализован один из волноводных методов исследования биологических объектов [3, 4]. Основными элементами используемой в работе измерительной установки СВЧ являются:

— генератор сигналов высокочастотный Г4-83 (ГОСТ 15094-69. «Приборы электронные, радиоизмерительные. Классификация, наименование и обозначение» и ТУ 3.260.043/048ТУ);

— индикаторный прибор (микроамперметр Э59 ГОСТ 15094-69);

— «измерительная линейка» (волновод, зонд).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенных исследований впервые в акушерской практике определены показатели действительной (ϵ') и мнимой (ϵ'') частей комплексной относительной диэлектрической проницаемости крови для беременных с поздним гестозом и здоровых беременных. Полученные данные приведены в таблице.

Таблица
Комплексная относительная диэлектрическая проницаемость крови беременных с гестозом (до лечения) ($\omega=8,64$ ГГц, $t=20^\circ\text{C}$)

Показатель	Беременные с гестозом (n=44)	Беременные контрольной группы (n=54)	T	p
ϵ'	45,6 $\pm$ 0,7	40,3 $\pm$ 0,8	34,5	<0,001
ϵ''	20,8 $\pm$ 0,9	20,6 $\pm$ 0,7	1,24	0,22

Анализ приведенных данных свидетельствует о том, что на частоте 8,64 ГГц при температуре окружающей среды 20°C среднее значение действительной части комплексной относительной диэлектрической проницаемости крови беременных, страдающих поздним гестозом, достоверно выше аналогичных показателей крови здоровых беременных.

На момент поступления в стационар среднее значение ϵ' крови беременных 1-й подгруппы составляло 42,40 $\pm$ 0,63, а среднее значение ϵ'' — 20,46 $\pm$ 0,71. Значения данных показателей отличались от аналогичных показателей контрольной группы на 5,22% и на 0,68% соответственно. Средние значения ϵ' и ϵ'' крови у беременных второй подгруппы с более тяжелым течением гестоза до начала лечения составляли 43,65 $\pm$ 0,76 и 21,23 $\pm$ 1,06 и превышали средние значения аналогичных характеристик контрольной группы на 8,31% и 3,07% соответственно.

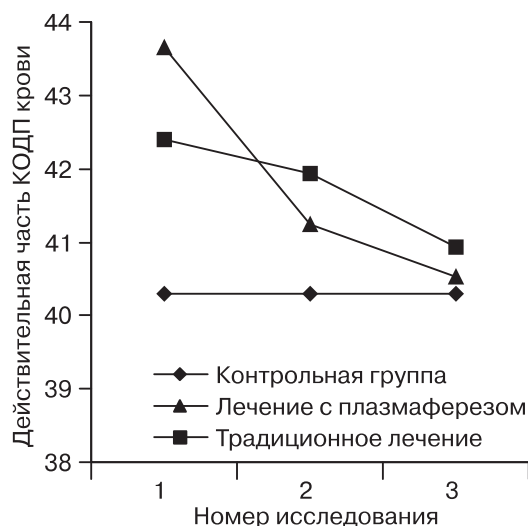


Рис. 1. Динамика действительной части КОДП крови беременных с поздним гестозом в процессе лечения.

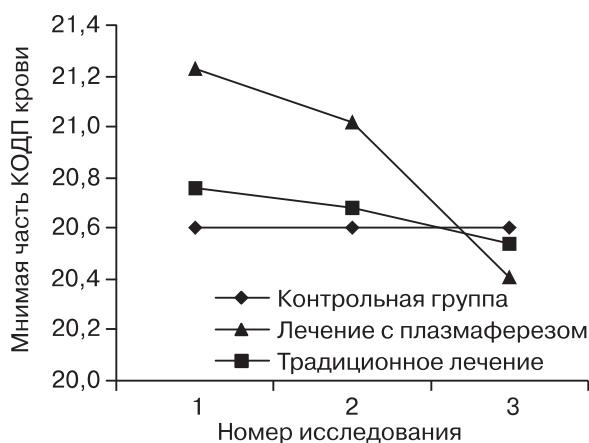


Рис. 2. Динамика мнимой части КОДП крови беременных с поздним гестозом в процессе лечения.

Представленные на рис. 1 и 2 данные свидетельствуют о постепенном снижении ϵ' и ϵ'' крови беременных с поздним гестозом как на фоне проводимого традиционного лечения, так и при использовании в комплексной терапии лечебного плазмафереза.

Однако снижение ϵ' и ϵ'' КОДП крови беременных, получавших сеансы лечебного плазмафереза, происходило быстрее, чем при традици-

онном варианте терапии, и определялось раньше, чем изменение клинических данных (общее состояние, цифры АД и т. д.). Кроме того, средние значения ϵ' и ϵ'' крови у беременных этой подгруппы после проведенного лечения были более приближены к «нормальным» показателям, отличаясь от них на всего лишь на 0,55% и на 0,91% соответственно. У беременных, получавших традиционное лечение, средние значения ϵ' и ϵ'' крови после окончания терапии отличались от «нормальных» показателей на 1,57% и 1,73% соответственно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные исследования позволяют сделать вывод о том, что определение диэлектрических свойств крови может быть использовано в акушерской практике для ранней диагностики гестоза.

Лечебный плазмаферез оказывает влияние на такой диэлектрический показатель крови беременных с поздним гестозом, как КОДП. В процессе лечения беременных, страдающих поздним гестозом, отмечено, что использование лечебного плазмафереза позволяет добиться нормализации показателей комплексной относительной диэлектрической проницаемости крови у этого контингента больных.

Лечебный плазмаферез позволяет удалить из кровеносного русла значительное количество плазменных факторов свертывания, в том числе грубодисперсных белков и белковых конгломератов [5], поэтому применение метода определения биофизических показателей крови, которые зависят от вышеперечисленных компонентов, может быть использовано для контроля качества проводимой терапии гестоза, тем более что он дает возможность увидеть положительную динамику на стадии доклинического улучшения.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Абрамченко В.В.* Активное ведение родов. — М., 1997. — 667 с.
2. *Сидорова И.С.* Поздний гестоз. — М., 1996. — 223 с.
3. *Брандт А.А.* Метод измерения диэлектрической проницаемости жидких и твердых диэлектриков в диапазоне дециметровых волн: Автореф. дисс... канд. физ.-мат. наук. — М., 1953.
4. *Серов В.Н., Абубакирова А.М., Баранов И.И.* Эфферентные методы лечения при патологических состояниях в акушерстве // Акуш. и гин. — 1997. — № 5. — С. 64–67.
5. *Брандт А.А.* Исследование диэлектриков на сверхвысоких частотах. — М.: ГИ физико-математической литературы, 1963. — 404 с.

Поступила в редакцию 13.05.2004 г.
Рецензент *Н.А.Беляков*.

МЕДИЦИНСКАЯ ЭКОЛОГИЯ

УДК 616.9:362.156

ВНУТРИБОЛЬНИЧНЫЕ ИНФЕКЦИИ В РОДОВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ УЧРЕЖДЕНИЯХ: ЭТИОЛОГИЯ, ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ПРОФИЛАКТИКА (обзор)

С.Д.Егоричева, А.В.Авчинников, И.В.Мокроусов, С.Б.Крюковский, В.К.Фомин, Н.В.Литвинова

ГОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия»,

ГУП «Смоленский областной центр дезинфекции», МЛПУ «Клинический родильный дом»,

МЛПУ «Клиническая больница скорой медицинской помощи», Смоленск, Россия

NOSOCOMIAL INFECTIONS IN OBSTETRICS INSTITUTIONS: ETIOLOGY, EPIDEMIOLOGY AND PREVENTION (REVIEW)

S.D.Egoricheva, A.V.Avchinnikov, I.V.Mokrousov, S.B.Kryukovskiy, V.K.Fomin, N.V.Litvinova

Smolensk State Medical Academy, Smolensk Regional Center of Disinfection, Maternity Hospital,

City Clinical Hospital of Emergency, Smolensk, Russia

© Коллектив авторов, 2005 г.

Представлен обзор отечественных и зарубежных данных литературы, посвященных вопросам этиологии и эпидемиологии внутрибольничных инфекций в родовспомогательных учреждениях. Подробно рассмотрены основные направления и санитарно-гигиенические мероприятия по профилактике внутрибольничных инфекций в акушерских стационарах.

Presents a review of national and foreign published data on etiology and epidemiology of hospital-acquired infections in obstetrics institutions. The major directions and sanitary measures for prevention of nosocomial infections in obstetrics hospitals are described in detail.

Внутрибольничные инфекции (ВБИ) продолжают оставаться в современных условиях одной из актуальных проблем медицины [1–4]. По данным официальной статистики в России ежегодно регистрируется 40–50 тысяч случаев ВБИ. В то же время материалы выборочных исследований свидетельствуют о том, что истинная частота ВБИ в 30–50 раз выше. Так, по мнению ведущих отечественных специалистов в этой области, ВБИ регистрируются в России у 7–8% госпитализированных пациентов, что составляет более 2–2,5 млн случаев [5–8]. Развитие данной группы инфекций осложняет течение основного заболевания и увеличивает продолжительность пребывания пациентов в стационаре в среднем на 6–8 дней. Ежегодные экономические потери, связанные с ВБИ, достигают 5 млрд рублей [9, 10].

В исследовании, проведенном R.Gastmeier и соавт. в 72 стационарах Германии, частота ВБИ составила 3,5% [11]. По материалам Департамента экономики здравоохранения Великобритании, ВБИ были зарегистрированы у 6%

госпитализированных пациентов, являлись непосредственной причиной 5000 летальных исходов в год. Подчеркивается, что снижение частоты нозокомиальных инфекций на 20–50% привело бы к ежегодной экономии соответственно 16–50 млн фунтов стерлингов (с учетом затрат на программы инфекционного контроля и зарплату медицинских работников, их осуществляющих) [12].

Заболеваемость ВБИ остается серьезной проблемой в стационарах различного профиля, и особенно в родовспомогательных учреждениях. Так, в 1998 г. на долю ВБИ приходилось более 37% случаев от общего числа зарегистрированных в родовспомогательных учреждениях заболеваний. Гнойно-септические инфекции (ГСИ), развивающиеся в акушерских стационарах, составляют до 45% от общего числа ВБИ [13]. Показатель частоты ВБИ у новорожденных согласно данным официальной статистики составляет в среднем 0,6–1%, однако, по результатам выборочных исследований, ВБИ регистрируются у 15–18% новорожденных [14].

В последние годы заболеваемость ВБИ в России имеет тенденцию к снижению, главным образом, за счет уменьшения частоты гнойно-септических инфекций среди новорожденных. Однако, по мнению ряда авторов [15–17] это не соответствует реальному положению вещей и снижение заболеваемости объясняется значительным недоучетом случаев ВБИ среди новорожденных, что в свою очередь является результатом отсутствия национальной системы мониторинга этих инфекций. В отличие от новорожденных, частота гнойно-воспалительных заболеваний у родильниц в настоящее время не имеет тенденции к снижению и варьируется в пределах 13–75% от общего числа послеродовых заболеваний [18].

Что касается этиологии внутрибольничных инфекций, то, начиная с последнего десятилетия прошлого века, удельный вес стафилококков в этиологической структуре ГСИ новорожденных начал увеличиваться [19].

На долю стафилококковой инфекции приходится более 50% всех случаев ГСИ новорожденных [20]. При этом выделенные штаммы были представлены в основном тремя видами: *Staph. aureus*, *Staph. epidermidis*, *Staph. warnerii*. Существенно изменилась и чувствительность к антибиотикам стафилококков, вызывающих ВБИ. Практически все штаммы являются устойчивыми к ингибиторозащищенным пенициллинам [7, 21–23].

В то же время групповые случаи и вспышки ВБИ в родовспомогательных учреждениях, как правило, обусловлены грамотрицательными бактериями (*E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*), доля которых в структуре ГСИ составляет не более 25% [20, 21]. Так, например, авторы работы [18], изучив этиологию конъюнктивитов у 74 новорожденных, находившихся в отделении патологии новорожденных одного из стационаров Москвы, установили, что на долю *Staph. aureus* приходилось 59% случаев. Второе место по частоте (21,3%) занимали энтеробактерии, на третьем месте (11,5%) находились инфекции, вызванные ассоциациями бактерий (стафилококки и грамотрицательные бактерии). На протяжении последнего десятилетия отмечался неуклонный рост частоты инфекций, вызванных стрептококками группы А, В и D, — главным образом, сепсиса, менингита и энтероколита [21, 24–27].

По мере увеличения длительности пребывания в стационаре возрастает число детей с инфекциями, обусловленными дрожжеподобными грибами рода *Candida*. Кандидоз регистрируется приблизительно у 16,5% новорожденных [28, 29].

Вирусные ВБИ встречаются нечасто, однако с середины 90-х гг. прошлого века наблюдается увеличение частоты клинически манифестных форм ротавирусных инфекций у новорожденных [14].

Основной нозологической формой ГСИ новорожденных является конъюнктивит, на долю которого приходится 30–50,5%. Инфекции кожи и мягких тканей составляют 21–23%, омфалит — 14–26%. Удельный вес системных инфекций составляет 3,5%, при этом ассоциированная с ним частота летальных исходов достигает 12,1% [16, 26].

Согласно данным Л.В.Капрановой [18], ГСИ у родильниц составляют 24,4%. В структуре послеродовой заболеваемости наиболее часто встречаются воспалительные заболевания молочных желез (58,7%), нагноения послеоперационной раны (18,8%), эндометрит (11,6%).

По мнению ряда исследователей [4, 20, 30], к группам риска развития ВБИ среди новорожденных относятся: недоношенные; перенесенные; дети от матерей, имеющих острые и хронические соматические и инфекционные заболевания, а также от матерей, перенесших во время беременности острые инфекции; родившиеся путем операции кесарева сечения; с врожденными аномалиями развития; с родовой травмой; с синдромом дыхательных расстройств; перенесшие хроническую внутриутробную гипоксию или асфиксию в родах. Следует учитывать и такие факторы, как незрелость иммунной системы новорожденных и детей раннего возраста в целом, что делает их особенно восприимчивыми к инфекциям, особенно вызванным полирезистентными внутрибольничными штаммами микроорганизмов.

Характерными сигнальными признаками, свидетельствующими о надвигающемся эпидемиологическом неблагополучии, в родильных отделениях являются: изменение соотношения легких и тяжелых форм патологии в сторону тяжелых (сокрытие легких форм); изменение в структуре заболеваемости по локализации патологического процесса (появление случаев с множественной локализацией патологического процесса); преобладание одной из клинических форм в структуре ВБИ новорожденных; появление генерализованных форм; возникновение 2–3 и более форм заболеваний, связанных между собой; изменение этиологической структуры заболеваемости, выделение преимущественно одного вида возбудителя; увеличение числа диагнозов «внутриутробная инфекция» (сокрытие ВБИ) [31].

Факторами риска развития ВБИ в лечебных учреждениях, в том числе и в акушерских стационарах, являются инвазивные лечебно-диагностические вмешательства (инъекции, трансфузии, катетеризация сосудов и мочевыводящих путей, забор крови, пункции, искусственная вентиляция легких и т. д.) [4, 32]. Кроме того, в настоящее время значительный вклад вносит широкое, подчас бесконтрольное применение антибиотиков. Не всегда продуманная тактика применения антибиотиков и химиопрепаратов для лечения и профилактики инфекций способствует появлению резистентных микроорганизмов, обладающих селективными преимуществами, высокой устойчивостью к неблагоприятным факторам окружающей среды (ультрафиолетовое облучение, высушивание, действие дезинфицирующих препаратов) [31, 33].

Одним из значимых факторов, способствующих возникновению ВБИ, является несоблюдение правил гигиены рук медицинским персоналом. Вопросы гигиены рук персонала в лечебных учреждениях в настоящее время широко обсуждаются в зарубежной и, в меньшей степени, отечественной литературе [4, 34–36]. Показана тесная корреляция между показателями гигиены рук медицинского персонала и частотой ВБИ. Несмотря на это, уровень соблюдения гигиены рук персоналом (мытьё рук до и после контакта с пациентами) в детских и родовспомогательных учреждениях остается крайне низким и по данным различных авторов составляет от 10% до 52% (в среднем 40%) [36–38]. При этом длительность мытья рук в большинстве случаев не превышает 15 секунд (минимально необходимое время, установленное существующими гигиеническими рекомендациями). В то же время гигиена рук (мытьё (дезинфекция), использование перчаток) медицинского персонала является самым простым, но в то же время наиболее важным мероприятием, позволяющим предотвратить возникновение и распространение ВБИ [34, 35].

Внутрибольничная среда оказывает существенное влияние на скорость распространения ВБИ. Ухудшение эпидемиологической обстановки в родовспомогательных учреждениях может быть связано с двумя группами факторов. Одни факторы имеют отношение к санитарно-гигиеническому и материально-техническому состоянию акушерского стационара, другие — к организации работы медицинского персонала с роженицами, родильницами и новорожденными.

К первой группе факторов, способствующих развитию ВБИ в родовспомогательных учреждениях, относятся: недостаточное материально-техническое обеспечение оборудованием, инструментарием, перевязочным материалом, недостаточный набор и площадь помещений; перекрест технологических потоков, особенно в период переполненности стационара, нарушения в работе приточно-вытяжной вентиляции, аварийные ситуации в водопроводной и канализационной системах, нарушения в тепло- и энергоснабжении, перебои в поставке белья, современных дезинфицирующих средств. Неудовлетворительное состояние подвальных помещений (нарушение гидроизоляции, поражение патогенными грибами и проч.) создает благоприятные условия для колонизации больничных помещений патогенной и условно-патогенной микрофлорой [4, 39, 40].

Вторая группа факторов включает в себя: переполненность стационара и возникающий при этом дефицит врачей и среднего медперсонала; нарушение цикличности заполнения палат; несвоевременный перевод новорожденных в соответствующие лечебные учреждения [4, 39, 41, 42].

ВБИ возникают в результате передачи инфекции от больных и носителей (пациенты и медицинский персонал), находящихся в стационаре при непосредственном контакте с ними или опосредованно через различные предметы и объекты больничной среды. Другими факторами передачи являются пищевые продукты, вода, лекарственные формы, инфицированные вне стационара, реже — в стационаре (на пищеблоке, в отделениях больницы) [23].

Источниками возбудителей ВБИ могут быть больные, медицинский персонал, лица, привлекаемые к уходу за пациентами и посетители. Больные являются основными источниками инфекции при заболеваниях, вызываемых *Staph. epidermidis*, или обусловленных грамотрицательными бактериями, а также при сальмонеллезах. Больные играют немаловажную роль в распространении ВБИ в отделениях на этапе выхаживания новорожденных, а также в урологических, ожоговых отделениях, хирургических стационарах, особенно при доминировании заболеваний, обусловленных грамотрицательными микроорганизмами [23, 43].

Особенностью последних лет является увеличение роли медицинского персонала как источника ВБИ во многих типах стационаров, и в том числе в родовспомогательных учреждениях [44].

Вегетация стафилококка на слизистой оболочке передних отделов полости носа обычно не сопровождается клиническими проявлениями. Лишь у части постоянных носителей имеют место хронические воспалительные процессы в носоглотке. Сравнительное изучение роли транзитных и постоянных носителей *Staph. aureus* как источника инфекции свидетельствует об определяющей роли постоянных носителей. Важно подчеркнуть, что у носителей среди медицинского персонала, как правило, определяются нозокомиальные штаммы стафилококка, обладающие селективными преимуществами и вытесняющие те штаммы стафилококка, с которыми пациенты поступают в стационар. Пациенты и медицинский персонал (больные, носители) определяют степень распространения ВБИ. Уровень культуры медицинского персонала при этом имеет исключительное значение, особенно при инфекциях, возбудители которых распространяются с помощью факторов контактно-бытовой передачи. Лица, привлекаемые к уходу за больными, могут быть определены на третье место среди наиболее значимых источников ВБИ после пациентов и медицинского персонала [23].

Распространение ВБИ обеспечивают различные механизмы передачи возбудителей. Обычно принято выделять 4 механизма передачи инфекции: фекально-оральный, воздушно-капельный, трансмиссивный и контактно-бытовой. Каждый из них характерен для определенной группы инфекций (кишечные, инфекции дыхательных путей, инфекции, передающиеся через кровь, и инфекции наружных покровов).

Развитие медицины, новых технологий лечения, развертывание сети лечебно-профилактических учреждений привели к формированию нового мощного, искусственно создаваемого (артифициального) механизма передачи, связанного с медицинскими лечебными и диагностическими процедурами. Поток медицинских манипуляций, выполняемых в стационаре, постоянно растет. В то же время по данным ВОЗ, около 30% из них являются не обоснованными [13, 23, 31]. Особую опасность представляет собой переливание крови и ее препаратов. Реальная опасность заражения ВБИ существует также при проведении оперативных вмешательств и диагностических процедур (пункции, зондирование, эндоскопические исследования и т. п.). Из естественных горизонтальных механизмов передачи в больничных учреждениях наиболее интенсивно реализуется воздушно-капельный. Это обуславливает возможность

возникновения отдельных заболеваний и вспышек инфекций дыхательных путей, вызываемых вирусами (грипп и другие ОРВИ, реже корь, краснуха), бактериями (стафилококковые, стрептококковые инфекции), микоплазмами, простейшими. Фекально-оральный механизм передачи может приводить к возникновению внутрибольничных кишечных инфекций вирусной и бактериальной природы [5, 31]. В эпидемиологии ВБИ большое значение приобретает контактно-бытовая передача возбудителей через предметы ухода за пациентами, белье, руки. Вертикальная передача возбудителя инфекции от матери плоду заслуживает упоминания в связи с тем, что в стационарах могут столкнуться с ее последствиями, например при приеме родов. Вероятность вертикальной передачи выше при вирусных инфекциях, имеющих склонность к затяжному течению (гепатиты В, С, D, ВИЧ-инфекция, герпесвирусная инфекция, цитомегалия) [32].

Следует подчеркнуть детерминирующую роль социо-экосистемного уровня в формировании условий развития эпидемического процесса ВБИ. Это, в частности, выражается в создании крупных больничных комплексов с формированием своеобразной экологии: большой плотностью населения, представленного преимущественно ослабленными пациентами и медицинским персоналом, постоянно тесно общающимся с больными; интенсивными миграционными процессами, замкнутостью окружающей среды (палаты для больных, диагностические и лечебные кабинеты). Перечисленные детерминанты приводят к активизации естественных и искусственного (артифициального) механизмов передачи возбудителей ВБИ в больничной среде [23, 33, 45, 46].

В настоящее время, несмотря на прогресс в области инфекционного контроля, появление и внедрение в клиническую практику новых антимикробных препаратов, более быстрых и совершенных методов диагностики, повышение общего уровня ухода за больными, проблема профилактики и контроля внутрибольничных инфекций сохраняет свою актуальность [47–51]. Эпидемиологическое исследование SENIC показало, что 32% нозокомиальных инфекций можно предотвратить путем реализации хорошо организованных программ инфекционного контроля, основанных на данных эпидемиологического мониторинга [11, 38]. Кроме того, внедрение таких программ, по мнению J.Price и соавт. [52], позволит снизить потребление антибиотиков на 50%. Поддержание относительной сте-

рильности окружающей среды, деконтаминация медицинского инструментария, который контактирует с кожей и слизистыми оболочками пациента, и строгое соблюдение правил асептики при любых инвазивных манипуляциях до сих пор остаются краеугольным камнем профилактики ВБИ [53].

В целом, для повышения эффективности мероприятий в области контроля ВБИ, по мнению одного из самых известных специалистов в этой области D.Goldmann, необходимо внедрить в клиническую практику следующее: четкое выделение целей программ в области инфекционного контроля и определение на этой основе приоритетных задач; официальное признание этих задач в качестве стратегических для конкретного стационара; вовлечение медицинского персонала в работу по улучшению качества оказания медицинской помощи на основе комплексного (междисциплинарного) подхода с учетом достоверных эпидемиологических данных по стационару; оказание методологической (например, создание больничных формуляров) и технической помощи медицинскому персоналу; своевременное обеспечение обратной связи с практическими врачами, включая проведение анонимных опросов для оценки работы своих коллег; обеспечение общей ответственности руководства стационара и практических врачей за улучшение качества оказания медицинской помощи; проведение независимого анализа экономических последствий неадекватного назначения антибиотиков в стационаре в целом и отдельными практическими врачами в частности; ограничение числа инвазивных диагностических процедур, максимальное сокращение сроков пребывания пациентов в стационаре [54].

В числе мер по профилактике ВБИ в родовспомогательных учреждениях также необходимо выделить следующие: более широкое внедрение организации работы роддомов по принципу «мать-дитя» (это позволяет добиться снижения заболеваемости новорожденных и матерей в 2,5–3,5 раза); организация в каждом родильном доме отделения дневного пребывания беременных для целенаправленной профилактики

инфекционной заболеваемости, снижения послеродовой и неонатальной инфекционной и соматической заболеваемости [15, 55, 56–59].

Так как внутрибольничная среда оказывает существенное влияние на степень распространения ВБИ в родовспомогательных учреждениях подчеркивается необходимость строгого соблюдения гигиенических нормативов и требований применительно к архитектурно-планировочным решениям, микроклиматическим условиям, освещению, водоснабжению, вентиляции, уборке помещений, удалению медицинских отходов, личной гигиене пациентов и медицинских работников [4].

При рассмотрении проектов родовспомогательных учреждений необходимо обращать внимание, прежде всего, на следующие аспекты: соблюдение поточности больных и здоровых людей, пациентов и персонала, «чистых» и «грязных» технологических потоков; обеспеченность необходимым количеством транспортных лифтов; рациональность размещения помещений по степени «чистоты» и функциональному назначению; наличие шлюзов, разделяющих блоки помещений с разной степенью «чистоты»; степень соответствия параклинических служб (аптека, пищеблок, прачечная, ЦСО, дезкамерный блок) коечной мощности учреждения; достаточность вспомогательных и бытовых помещений [4, 31, 39].

Таким образом, внутрибольничные инфекции в родовспомогательных учреждениях продолжают оставаться сложной медицинской, социально-гигиенической и экономической проблемой современного общества. Всестороннее улучшение внутрибольничной среды родовспомогательных учреждений средств приводит к значительному снижению риска внутрибольничного инфицирования. Реализация программ инфекционного контроля и мероприятий, направленных на предотвращение появления и распространения нозокомиальных штаммов микроорганизмов в акушерских стационарах, в дополнение к санитарно-гигиеническим мерам позволяют снизить частоту ВБИ и таким образом улучшить качество оказания медицинской помощи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авчинников А.В., Рогутский С.В., Кречикова О.И. Дети: здоровье, экология и будущее: Мат. объединенной научно-практической конференции.— Смоленск, 1994.— С. 93–95.
2. Зуева Л.П. Современные проблемы госпитальных инфекций // Мед. академический журнал.— 2001.— № 2.— С. 54–60.

3. Савенко С. Как решить проблему ВБИ // Врач.— 1998.— № 8.— С. 34—35.
4. Щербо А.П. Больничная гигиена.— СПб.: СПбМАПО, 2000.— 484 с.
5. Коршунова Г.С. О состоянии заболеваемости внутрибольничными инфекциями и мерах борьбы с ними в РФ // Главная медсестра.— 2004.— № 1.— С. 65—73.
6. Покровский В.И., Онищенко Г.Г., Черкасский Б.А. Эволюция инфекционных болезней в России в XX веке.— М.: Медицина, 2003.— 664 с.
7. Прямухина Н.С., Семина Н.А., Коршунова Г.С. Внутрибольничные инфекции новорожденных // Эпидемиология и инфекционные болезни.— 1996.— № 2.— С. 15—18.
8. Семина Н.А. Внутрибольничные инфекции как проблема биобезопасности // Вестн. РАМН.— 2002.— № 10.— С. 48—50.
9. Блатун Л.О. Некоторые аспекты госпитальных инфекций // Врач.— 1998.— № 1.— С. 3—5.
10. Семина Н.А., Ковалева Е.П., Генчиков Л.А. Внутрибольничные инфекции: проблемы и пути решения // Педиатрия.— 1995.— № 4.— С. 74—76.
11. Gastmeier P., Sohr D., Schumacher M., et al. To What Extent can Antibiotic use be Reduced by Preventing Nosocomial Infections?: Proceedings of the 8th ECCMID Congress; 1997.— Abstract P0465.
12. A preliminary report of the Steering Group of the Second National Prevalence Survey. National prevalence survey of hospital-acquired infections: definitions // J. Hosp. Infect.— 1993.— Vol. 24.— P. 69—76.
13. Монисов А.А., Лазикова Г.Ф., Фролочкина Т. Н. Состояние заболеваемости внутрибольничными инфекциями в РФ // Эпидемиология и инфекционные болезни.— 2000.— № 5.— С. 9—11.
14. Ковалева Е.П., Семина Н.А. Внутрибольничные инфекции в педиатрии // Эпидемиология и инфекционные болезни.— 2002.— № 5.— С. 4—6.
15. Бусуек Г.П., Александрова Г.А., Шагинян И.А. Эпидемиология и профилактика госпитальных инфекций в акушерских и детских стационарах // Журн. микробиол.— 2003.— № 6.— С. 30—36.
16. Коршунова Г.С. Эпидемиологическая ситуация по внутрибольничным инфекциям в РФ в 1997—2001 гг. // Эпидемиология и инфекционные болезни.— 2002.— № 6.— С. 22—24.
17. Покровский В.И., Семина Н.А., Ковалева Е.П. Национальная система надзора за внутрибольничными инфекциями // Эпидемиология и инф. болезни.— 2001.— № 3.— С. 4—5.
18. Капранова Л.В. Оптимизация неспецифической профилактики гнойно-воспалительных инфекций в родильных стационарах: Автореф. дисс... канд. мед. наук.— М., 1997.— 22 с.
19. Собечук О.П., Адарченко А.А. Коагулазоотрицательные стафилококки и их роль в возникновении внутрибольничных инфекций // Мед. новости.— 1999.— № 3.— С. 8—12.
20. Самсыгина Г.А., Герасимова Н.В., Першина Г.Д. Этиология гнойно-воспалительных заболеваний у новорожденных // Межд. журн. мед. практики.— 2000.— № 4.— С. 28—30.
21. Владимиров Н.Н., Лысенко Н.А. Этиологическая структура госпитальных инфекций в отделениях недоношенных // Восточно-сибирский журнал инф. патологии.— 1995.— № 1.— С. 26—28.
22. Григорьев В.Е. Внутрибольничные стафилококковые инфекции и меры их профилактики // Казан. мед. журн.— 1995.— № 2.— С. 176—179.
23. Ковалева Е.П., Семина Н.А. Профилактика внутрибольничных инфекций.— М., 1993.— 228 с.
24. Белокрысенко С.С. Этиологическая структура гнойно-септических инфекций с летальным исходом у детей первого года жизни // Актуальные вопросы клинической микробиологии в неинфекционной клинике: Сб. научн. трудов.— М., 1998.— С. 87—88.
25. Бочков И.А., Семина Н.А., Шевчук М.С. Эпидемиологические особенности распространения стрептококков группы В в родовспомогательных учреждениях различного типа // Эпидемиология и инфекционные болезни.— 1997.— № 2.— С. 13—16.
26. Мусина Л.Т., Семина Н.А., Гладкова К.К. Этиология и нозология внутрибольничных гнойно-воспалительных заболеваний у новорожденных детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии.— 1995.— № 1.— С. 39—42.
27. Мусина Л.Т., Семина Н.А., Гладкова К.К. Микробиологический мониторинг за внутрибольничными гнойно-септическими заболеваниями новорожденных и родильниц // Журн. микробиол.— 1996.— № 2.— С. 91—94.
28. Амирова В.Р. Характеристика кандидозной инфекции у новорожденных групп высокого перинатального риска // Росс. педиатр. журн.— 2002.— № 1.— С. 12—13.
29. Володин Н.Н., Дегтярева М.В., Бахтияев К.К. и др. Особенности кандидозов у новорожденных в условиях отделений реанимации и интенсивной терапии // Педиатрия.— 1999.— № 5.— С. 16—23.
30. Jarvis W.R., Edwards J.R., Culver D.H., et al. Nosocomial infection rates in adult and pediatric intensive care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System // Amer. J. Med.— 1991.— Vol. 91, Suppl. 3B.— P. 185S—191S.
31. Акимкин В.Г. Группы внутрибольничных инфекций и системный подход к их профилактике в многопрофильном стационаре // Эпидемиология и инф. болезни.— 2003.— № 5.— С. 15—19.
32. Семина Н.А., Ковалева Е.П., Генчиков Л.А. Внутрибольничные инфекции // Росс. мед. вести.— 2000.— № 3.— С. 9—12.
33. Ключев В.М., Акимкин В.Г. Внутрибольничные инфекции и роль медицинского персонала в их профилактике // Мед. помощь.— 1997.— № 4.— С. 27—31.

34. *Avila-Aguero M.L., Umaza M.A., Jimenez A.L., et al.* Handwashing practices in a tertiary-care, paediatric hospital and the effect on an educational program // *Clin. Perform. Qual. Health Care.*— 1998.— Vol. 6.— P. 70–72.
35. *Harbarth S., Sudre P., Dharan S., et al.* Outbreak of *Enterobacter cloacae* related to understaffing, overcrowding, and poor hygiene practices // *Infect. Control Hosp. Epidemiol.*— 1999.— Vol. 20.— P. 598–603.
36. *Tibbals J.* Teaching hospital medical staff to handwash // *Med. J. Aust.*— 1996.— Vol. 164.— P. 395–398.
37. *Brown S.M., Lubimova A.V., Khrustalyeva N.M., et al.* Use of an Alcohol-Based Hand Rub and Quality Improvement Interventions to Improve Hand Hygiene in a Russian Neonatal Intensive Care Unit // *Infect. Control Hosp. Epidemiol.*— 2003.— Vol. 24.— P. 172–179.
38. *Cohen B., Saiman L., Cimiotti J., Larson L.* Factors associated with hand hygiene practices in two neonatal intensive care units // *Pediatr. Infect. Dis. J.*— 2003.— Vol. 22.— P. 494–498.
39. *Храпунова И.А.* Значение гигиенических аспектов в проблеме профилактики внутрибольничных инфекций // *Эпидемиология и инфекционные болезни.*— 2000.— № 5.— С. 45–50.
40. *Щербо А.П., Мироненко О.В., Толкачев В.В.* Методы контроля и коррекции состояния воздушной среды в стационарах: Сб. ВМА «Проблемы госпитальной гигиены в ЛПУ».— СПб.: ВМА, 1997.— С. 136–138.
41. *Агапова Е.Д.* Гигиенические аспекты профилактики гнойно-воспалительных заболеваний у детей после хирургического вмешательства: Автореф. дисс.... канд. мед. наук.— Иркутск, 1998.— 21 с.
42. *Herve R.* L'environnement hospitalier facteurs d'infection // *Amenag. et nature.*— 1995.— Vol. 118.— P. 19–25.
43. *Зуева Л.П., Яфаев Р.Х.* Особенности эпидемиологического процесса в госпитальных условиях: Матер. VII съезда Всероссийского общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов.— Москва, 1997.— Т. 2.— С. 176–177.
44. *Белокрысенко С.С., Кочергин Н.Г., Куксюк П.П.* Случай длительного носительства *Pseudomonas aeruginosa* на коже рук медицинской сестры отделения реанимации новорожденных // *Клин. лаб. диагностика.*— 2003.— № 7.— С. 52–53.
45. *Сёмина Н.А., Прямухина Н.С., Жилина Н.Я.* Заболеваемость внутрибольничными инфекциями в Российской Федерации // *Журн. микробиол.*— 1995.— № 5.— С. 30–34.
46. *Сёмина Н.А., Ковалёва Е.П., Соколовский Р.О.* Внутрибольничные инфекции — актуальная проблема здравоохранения // *Эпидемиология и инфекционные болезни.*— 1999.— № 2.— С. 22–25.
47. *Зуева Л.П.* Обоснование стратегии борьбы с госпитальными инфекциями и пути их реализации // *Эпидемиология и инфекционные болезни.*— 2000.— № 6.— С. 10–13.
48. *Покровский В.И.* Концепция профилактики внутрибольничных инфекций.— М., 1999.— 19 с.
49. *Сёмина Н.А., Ковалёва Е.П.* Состояние эпидемиологического надзора за нозокомиальными инфекциями в России: Матер. межд. конференции «Нозокомиальные инфекции в отделениях интенсивной терапии».— М., 1998.— С. 5–11.
50. *Щербо А.П., Мироненко О.В., Гайко И.И.* О разработке унифицированной системы экспресс-слежения и прогнозирования санэпидобстановки в стационарах: Сб. «Соцгигмониторинг и совершенствование организации и штатно-кадровой структуры учреждений санэпидслужбы».— СПб., 1996.— С. 91–92.
51. *Ruef C.* Epidemiology of Nosocomial Infections in Europe: Can We Better?: Proceedings of the 8th ECCMID Congress; 1997.— Abstract S0086.
52. *Price J., Ekleberry A., Johnson M. et al.* Evaluation of Clinical Practice Guidelines on Infection Outcome and Antibiotic Resistance in an Intensive Care Unit: Proceedings of the 37th ICAAC Conference; 1997.— Abstract J—131.
53. *Kerver A.J.H., Rommes J.H., Mevissen-Verhage E.A., et al.* Prevention of colonization and infection in critically ill patients: a prospective randomized study. // *Crit. Care Med.*— 1988.— Vol. 16.— P. 1087–1093.
54. *Balow C.H.* Utilizing In Vitro Surveillance in Clinical Decision Making for the Hospital and Community Environments // *Emerging Resistance with Gram-Positive Aerobic Infections: Fact or Fictions?* / Ed. J.A.Bosso.— 1997.— P. 41–49.
55. *Генчиков Л.А., Бусуек Г.П., Володина Н.И.* Профилактика внутрибольничных инфекций у новорожденных и родильниц на современном этапе // *Журн. микробиол.*— 1996.— № 3.— С. 103–105.
56. *Генчиков Л.А., Торчинский Н.В., Бусуек Г.П.* Эпидемиология и профилактика внутрибольничных инфекций в акушерских и педиатрических стационарах // *Журн. микробиол.*— 2000.— № 4.— С. 110–113.
57. *Обухова Т.М.* Научные, методологические и организационные основы оптимизации эпидемиологического надзора и контроля гнойно-септических инфекций новорожденных и родильниц: Автореф. ...дисс. канд. мед. наук.— Омск, 2001.— 21 с.
58. *Торчинский Н.В., Герасимов А.Н., Бражников А.Ю.* Методологические аспекты сценки эпидемиологического благополучия в акушерских стационарах // *Журн. микробиол.*— 2003.— № 5.— С. 81–85.
59. *Усманова К.А.* Пути совершенствования санитарно-противоэпидемического надзора и мероприятия по профилактике внутрибольничных инфекций в родовспомогательных учреждениях: Автореф. дисс... канд. мед. наук.— Душанбе, 2002.— 20 с.

Поступила в редакцию 22.04.2004 г.
Рецензент А.П.Щербо.

УДК 612.017.1(470.22)

СОСТОЯНИЕ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ РЕСПУБЛИКИ КАРЕЛИЯ В РАЙОНЕ ЦЕЛЛЮЛОЗНОГО ЗАВОДА «ПИТКЯРАНТА»

А.П.Щербо, В.С.Масюк, В.А.Корзун

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования,
Больница скорой медицинской помощи, г. Петрозаводск,
Центр госсанэпиднадзора в Республике Карелия, г. Петрозаводск, Россия

THE CONDITION OF THE IMMUNE SYSTEM OF CHILDREN IN THE REPUBLIC OF KARELIA IN THE VICINITY OF PULPMILL «PITKYARANTA»

A.P.Scherbo, V.S.Masyuk, V.A.Korzun

St.-Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies, Hospital of emergency care, Petrozavodsk,
Centre of state epidemiological surveillance in the Republic of Kareliya, Petrozavodsk, Russia

© Коллектив авторов, 2005 г.

Обследованы 852 человека в возрасте от 3 до 17 лет 1-й, 2-й и 3-й групп здоровья, проживающих в районе Республики Карелия, где функционирует целлюлозный завод «Питкяранта». В сыворотке крови определены тесты I уровня (общее содержание лейкоцитов, лимфоцитов, Т- и В-лимфоцитов, фагоцитоз, IgA, IgM, IgG) и R-белки. Продемонстрированы особенности иммунного статуса в возрастном аспекте и по группам здоровья. Установлено, что дети имеют достаточно высокие показатели специфической резистентности, указывающие на возможное влияние нормального уровня естественного γ -фона ионизирующего излучения.

There were examined 852 children 3–17 years old belonging to the 1st, 2nd and 3rd health groups who live in the Republic of K in the vicinity of pulpmill «Pitkyaranta». Tests of level I (general content of leukocytes, lymphocytes, T- and B-lymphocytes, phagocytosis, IgA, IgM, IgG) and R-proteins were determined in blood serum. Properties of immune status in the context of age and health groups have been shown. It has been found out that children have sufficiently high indexes of specific resistance which point to possible influence of the normal level of natural gamma background of ionizing radiation.

ВВЕДЕНИЕ

Неблагоприятная экологическая обстановка сопровождается прогрессивным ухудшением состояния здоровья детского населения, проживающего в зоне влияния вредных факторов окружающей среды. Загрязнение окружающей среды промышленными выбросами, в том числе поллютантами целлюлозно-бумажных комбинатов (ЦБК), способствует появлению изменений иммунного гомеостаза, особенно у детей. Повышенная аэрогенная химическая нагрузка приводит к развитию в организме ряда специфических и неспецифических отклонений. Возникает синдром адаптационного напряжения. Оценка состояния здоровья детей, проживающих в районе многокомпонентной химической нагрузки, является актуальной практической, научной и социально-экономической задачей [1–5].

Влияние химических поллютантов на возникновение заболеваний опосредуется вызванными ими снижением барьерной функции органов по отношению к чужеродным в антигенном отношении субстанциям, нарушением функционирования иммунной системы, изменениями нейроэндокринной регуляции и метаболической активности. Иммунная система чувствительна к действию химических соединений, воздействие их может быть причиной развития дисфункции иммунной системы. Воздействие химических веществ на иммунную систему ведет к изменению иммунного ответа — усилению иммунной реактивности либо угнетению клеточного и гуморального звена иммунитета за счет токсического воздействия химических агентов, что проявляется различного рода дисфункциями. Эти изменения в иммунной системе происходят чаще всего в результате продолжительного контакта как с синтетическими, так и с естественными

органическими и неорганическими химическими соединениями [6].

В Финляндии и некоторых других странах ЕЭС исследования по влиянию поллютантов ЦБК на здоровье населения широко развернуты, особенно в последние годы, в связи с появлением большого количества аллергических заболеваний. В настоящее время продолжаются медико-экологические исследования в приграничных с Республикой Карелия районах — Иматра, Лаппенранта, Сайма, на территории которых находятся 4 крупных ЦБК. Эти населённые пункты находятся вблизи г. Питкяранта, на территории которого также функционирует целлюлозный завод (ЦЗ), регулярно выбрасывающий в атмосферу большое количество вредных веществ.

С учетом данной проблемы целью нашего исследования было изучение иммунного статуса детского населения различных возрастных групп и групп здоровья (ГЗ), проживающего в условиях повышенного содержания поллютантов вредного производства.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объектом исследования было детское население — 852 человека — трех возрастных групп: дошкольного (3–6 лет), младшего школьного (7–10 лет) и старшего школьного (14–17 лет) возраста 1-й, 2-й и 3-й ГЗ, постоянно проживающее в г. Питкяранта. Применялась апробированная система комплексной оценки состояния здоровья детей на основании методических рекомендаций МЗ РФ и методических указаний Института иммунологии РФ. Проведены опрос по оригинальной анкете, составленной с учетом рекомендаций экспертов ВОЗ, и первичное иммунологическое исследование с использованием апробированных тестов I уровня, широко известных и хорошо отработанных.

Свойство фагоцитов оценивали *in vitro* по их способности поглощения инертных частиц. В качестве последних использовали меламинаформальдегидные латексы размером 1,5–2,0 мкм производства НИИ биологического приборостроения (Москва). За фагоцитирующий считали нейтрофил, поглотивший одну или более частиц латекса. Для подсчета фагоцитирующих нейтрофилов добавляли краску С.И.Задорожного и И.М.Дозморова. Подсчитывали 100 нейтрофилов в камере Горяева и определяли фагоцитарный индекс.

Кроме того, мы исследовали по методу А.Я.Кульберга (1991) циркулирующие R-белки,

относящиеся к факторам неспецифической резистентности, в реакции торможения гемагглютинации между стандартной анти-R-сывороткой и эритроцитами венозной крови ребенка без использования консервантов.

Тесты I уровня иммунного статуса определены у 263 детей и R-белки — у 396 детей.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Питкярантский район располагается в юго-западной части региона Республики Карелия и относится к северной акватории Ладожского озера. Занимающий одну из самых небольших площадей в регионе, район важен для Республики Карелия в экономическом отношении в связи с тем, что на его территории, а именно в районном центре — г. Питкяранта, функционирует ЦЗ. Это вредное производство оказывает влияние на здоровье населения, проживающего вблизи выбросов загрязняющих поллютантов.

ЦЗ «Питкяранта» ежегодно вырабатывает 59,2 тысячи тонн небеленой целлюлозы, 4,6 тысячи тонн талового масла и 107,7 тысячи тонн скипидара. Анализ эмиссии примесей ЦЗ «Питкяранта» в 2000 году показывает, что в атмосферу поступило 3593,33 тысячи тонн вредных веществ (Данные Государственного комитета охраны окружающей среды по Республике Карелия, 2001) (табл. 1).

Таблица 1
Показатели выбросов загрязняющих поллютантов
ЦЗ «Питкяранта» в 2000 г.

Загрязняющий поллютант	Всего (в тоннах)
Сероводород	164,04
Метилмеркаптан	80,1
Диметилсульфид	10,7
Диметилдисульфид	21,7
Сернистый ангидрид	28,37
Оксиды азота	478,89

Кроме выбросов вредных веществ ЦЗ «Питкяранта», на загрязнение воздушной среды исследуемой территории Северного Приладожья оказывает значительное влияние трансграничный перенос поллютантов с преобладающим северо-западным направлением ветра. Установлено, например, что доля собственных загрязнений воздуха в Норвегии и Швеции составляет лишь 20–30%, остальное приносится с воздушными потоками из Германии и других стран Западной Европы. В Финляндии трансграничный перенос ощущается слабее, однако подсчитано, что в юж-

ной части страны на его долю приходится две трети общего числа сернистых соединений, а уровень кислых осадков в 10 раз превышает естественный фон [7].

В ходе исследования мы изучили ряд показателей иммунного статуса у детей различных групп. Общее количество лейкоцитов в периферической крови у детей 1-й ГЗ составляет в возрасте 3–6 лет — $7214 \pm 885 \times 10^3/\text{л}$, в возрасте 7–10 лет — $7009 \pm 274 \times 10^3/\text{л}$, в возрасте 14–17 лет — $6558 \pm 254 \times 10^3/\text{л}$.

Таким образом, мы видим, что показатели находятся ниже вариантов физиологической нормы во всех возрастных периодах (рис. 1).

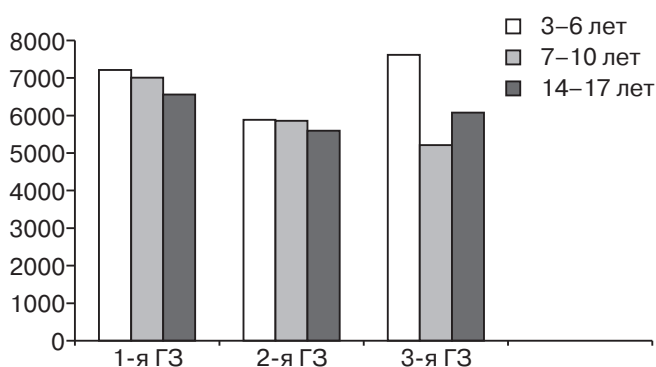


Рис. 1. Общее количество лейкоцитов (в тыс. в 1 мкл крови) у детей различных возрастных периодов по группам здоровья.

У детей 2-й ГЗ показатели, по сравнению с 1-й ГЗ, значительно ниже, находятся на одном уровне и составляют соответственно возрастным популяциям: $5888 \pm 391 \times 10^3/\text{л}$, $5857 \pm 307 \times 10^3/\text{л}$ и $5593 \pm 572 \times 10^3/\text{л}$, в связи с чем можно предположить склонность к лейкопении. В 3-й ГЗ получен самый высокий показатель из всех исследований для лейкоцитов у детей дошкольного возраста — $7614 \pm 1642 \times 10^3/\text{л}$, а у детей младшего школьного возраста — самый низкий — $5214 \pm 562 \times 10^3/\text{л}$, у подростков — $6075 \pm 370 \times 10^3/\text{л}$. Так же как и для 2-й ГЗ, для всех детей 3-й ГЗ характерна склонность к лейкопении.

Учитывая возрастные, т. е. физиологические особенности крови у детей дошкольного возраста, мы выявили, что общее количество лимфоцитов в 1-й, 2-й и 3-й ГЗ находится на одном уровне и при этом значительно снижено, что указывает на абсолютную лимфоцитопению (рис. 2).

У детей младшего школьного возраста определена относительная лимфоцитопения: 1-я ГЗ — $29,5 \pm 1,5\%$, 2-я ГЗ — $25,8 \pm 1,2\%$ и 3-я ГЗ — $28,0 \pm 3,8\%$. Показатели лимфоцитов у 14–17 летних подростков находятся в пределах возрастной нормы: 1-я ГЗ — $27,6 \pm 1,7\%$, 2-я ГЗ — $26,4 \pm 2,8\%$ и 3-я ГЗ — $25,7 \pm 1,4\%$.

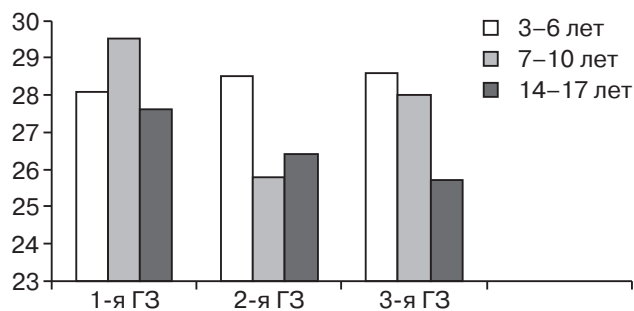


Рис. 2. Общее количество лимфоцитов (в %) в крови у детей различных возрастных периодов по группам здоровья.

Количество Т-лимфоцитов у детей 1-й ГЗ соответствует вариантам нормы и составляет $58,4 \pm 4,9\%$ у 3–6-летних, $63,2 \pm 1,5\%$ — у 7–10-летних и $60,2 \pm 1,7\%$ — у 14–17-летних. Можно отметить некоторую контрастность показателя в возрастном аспекте (рис. 3).

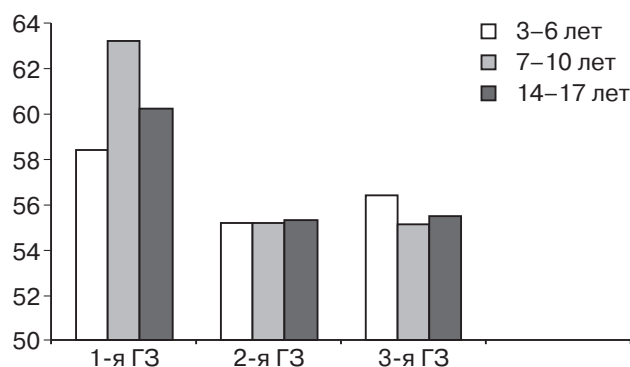


Рис. 3. Общее количество Т-лимфоцитов (в %) в крови у детей различных возрастных периодов по группам здоровья.

Количество Т-клеток во 2-й ГЗ во всех возрастных периодах снижено, составляя соответственно возрастам: $55,2 \pm 1,5\%$, $55,2 \pm 1,1\%$ и $55,3 \pm 2,7\%$. В 3-й ГЗ показатель у детей дошкольного возраста незначительно снижен, по сравнению с 1-й ГЗ и равен $56,4 \pm 5,9\%$, а в группах младшего $55,1 \pm 3,4\%$ и старшего $55,5 \pm 1,4\%$ школьного возраста соответствует 2-й ГЗ.

Количество В-лимфоцитов с возрастом значительно снижается, при этом в дошкольном и младшем школьном возрасте это связано как с физиологическими особенностями растущего организма, так и с многофакторным влиянием окружающей среды. В подростковом возрасте количество В-клеток соответствует таковому у взрослого человека. Так, содержание В-лимфоцитов в 1-й ГЗ у детей 3–6 лет составляет $25,3 \pm 1,4\%$, 7–10 лет — $22,5 \pm 0,8\%$, а у 14–17 летних — $19,5 \pm 0,8\%$ (рис. 4).

Подобную картину мы можем проследить также во 2-й и 3-й ГЗ, но уже при более низком количестве В-лимфоцитов в каждой из возрастной групп, равном у детей дошкольного — $21,7 \pm 1,1\%$

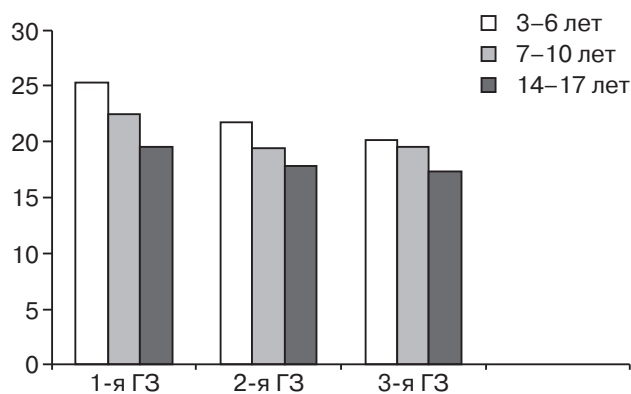


Рис. 4. Общее количество В-лимфоцитов (в %) в крови у детей различных возрастных периодов по группам здоровья.

и $20,2 \pm 4,2\%$, младшего школьного возраста — $19,4 \pm 0,5\%$ и $19,5 \pm 1,4\%$ и у подростков 14–17 лет — $17,8 \pm 0,9\%$ и $17,3 \pm 0,6\%$ соответственно.

Поглотительная способность нейтрофилов крови у детей 1-й ГЗ находится на достаточно высоком уровне, но с возрастом имеет тенденцию к снижению: у детей 3–6 лет — $64,9 \pm 3,4\%$, 7–10 лет — $63,8 \pm 2,2\%$ и 14–17 лет — $61,2 \pm 2,4\%$ (рис. 5).

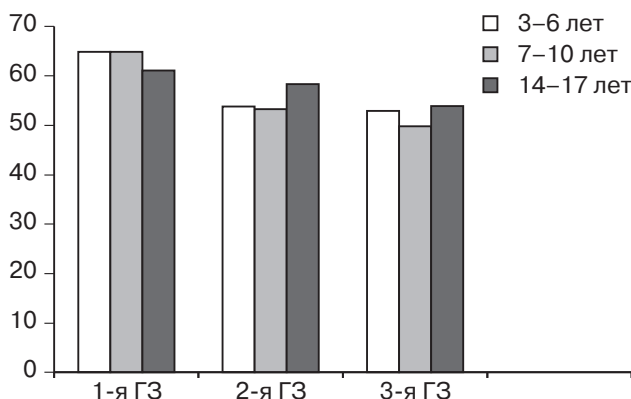


Рис. 5. Поглощительная способность нейтрофилов (в %) в крови у детей различных возрастных периодов по группам здоровья.

У детей 2-й ГЗ уровень фагоцитоза значительно снижен, у детей дошкольного и младшего школьного возраста находясь на одном уровне — $53,8 \pm 2,3\%$ и $53,3 \pm 1,6\%$, а у подростков составляет нижнюю границу нормы — $58,3 \pm 3,2\%$. В 3-й ГЗ довольно сложно проследить динамику показателя в возрастном аспекте, выявлена низкая поглотительная способность нейтрофилов в возрастной популяции 7–10 лет — $49,8 \pm 4,6\%$; в возрастных группах 3–6 и 14–17 лет она несколько выше — $52,9 \pm 7,8\%$ и $53,9 \pm 2,0\%$.

Количество IgA в крови у детей 1-й ГЗ соответствует вариантам возрастной нормы $1,30 \pm 0,15$ г/л у детей 3–6 лет, $1,13 \pm 0,10$ г/л — у 7–10-летних и с возрастом имеет динамику к повышению содержания до $1,75 \pm 0,22$ г/л. Во 2-й и 3-й ГЗ наблюдается подобная картина: увеличение с возрастом содержания IgA, но количественные показатели

у детей дошкольного $0,90 \pm 0,15$ г/л и $0,81 \pm 0,15$ г/л и младшего школьного возраста $0,96 \pm 0,10$ г/л и $1,06 \pm 0,43$ г/л несколько ниже вариантов нижней границы нормы, а у подростков 14–17 лет содержание сывороточного иммуноглобулина увеличивается до средних показателей ($1,23 \pm 0,18$ г/л и $1,35 \pm 0,35$ г/л), как у детей 3–10 лет из 1-й ГЗ.

Содержание IgM в крови у пациентов 1-й ГЗ мы оценили как нормальное у детей 3–6 лет ($1,24 \pm 0,18$ г/л) и подростков 14–17 лет ($1,12 \pm 0,15$ г/л), а в возрастной группе 7–10 лет, — как соответствующее нижней границе нормы — $0,92 \pm 0,07$ г/л. Во 2-й и 3-й ГЗ выявлены низкие показатели, наиболее выраженные у детей дошкольного возраста — $0,83 \pm 0,18$ и $0,66 \pm 0,14$ г/л, но следует отметить положительную динамику по мере взросления, когда мы можем проследить увеличение содержания IgM у подростков до $0,90 \pm 0,17$ и $0,89 \pm 0,08$ соответственно.

Количество IgG в крови у всех детей 1-й ГЗ соответствует средним показателям физиологической нормы и с возрастом увеличивается от $10,74 \pm 0,94$ г/л и $10,72 \pm 0,54$ г/л до $12,34 \pm 0,91$ г/л. Увеличение количества IgG мы выявили и во 2-й и 3-й ГЗ у детей с возрастом, но показатели оказались ниже, соответствуя вариантам нижней границы нормы.

Среднее содержание R-белков у детей 1-й ГЗ дошкольного и младшего школьного возраста соответствует физиологической норме. У подростков 14–17 лет в 48,7% случаев мы выявили высокие титры — от 1 : 26000 до 1 : 52000, с преобладанием последних (табл. 2). Во 2-й ГЗ по мере взросления отмечается тенденция к увеличению высоких титров R-белков: от 27,3% — у детей 3–6 лет и 30% — у 7–10 летних до 40% — у подростков. У детей 3-й ГЗ превышения физиологической нормы определены нами приблизительно в 50% случаев среди всех обследованных возрастных групп. Содержание R-белков выше нормального уровня, т. е. от 1 : 13000 до 1 : 104000, указывают на то, что у большого числа обследованных детей имеют место ранние проявления изменений в иммунном гомеостазе.

Проведенный анализ показывает, что дети г. Питкяранта имеют достаточно высокие показатели специфических факторов иммунной системы. Это наблюдение мы связываем со стимулирующим действием ионизирующего излучения (ИИ) на иммунную систему. Для территории Питкярантского района характерны повышенные дозы естественного γ -фона ИИ по сравнению с другими районами Карелии, хотя на всей территории

Таблица 2

Содержание R-белков в сыворотке крови детей 1-й, 2-й и 3-й групп здоровья по возрастным категориям в г. Питкяранта (n — число респондентов)

Группа	n	Среднее значение	min—max	Среднее отклонение	Стандартное отклонение
1-я ГЗ					
3–6 лет	9	7867	1:6800–1:13 000	2281,5	3311,3
7–10 лет	79	12 046	1:6800–1:52 000	5879,0	8315,5
14–17 лет	39	27 821	1:6800–1:52 000	17733,1	24330,2
2-я ГЗ					
3–6 лет	44	17 418	1:6800–1:52 000	8226,4	11429,3
7–10 лет	100	16 946	1:6800–1:52 000	6383,7	8663,4
14–17 лет	35	26 457	1:6800–1:104 000	17619,6	24 952,6
3-я ГЗ					
3–6 лет	8	20 300	1:6800–1:26 000	7125,0	8777,2
7–10 лет	13	21 492	1:13 000–1:52 000	11467,5	15535,9
14–17 лет	69	31 458	1:6800–1:104 000	21584,7	38517,4

республики этот показатель находится в пределах нормы. Среднегодовое значение γ -фона в г. Питкяранта составляет 16,1 мкР/ч, на отдельных участках достигая 45–50 мкР/ч. Предполагается, что механизм защитного действия малых доз радиации включает повышение иммунной компетенции, что ведет к повышению продукции активных энзимов, тех, которые восстанавливают поломки ДНК. Положительный эффект дают не только малые дозы γ -лучей, но и α -лучей при попадании радионуклидов внутрь организма [8].

Мы согласны с мнением авторов, показывающих, что распространенной ошибкой является понимание «иммунного гомеостаза» как постоянства значений иммунологических показателей. Иммунный гомеостаз — динамическое состояние, отражающее реакции иммунных клеток на изменяющуюся антигенную ситуацию. Изменение иммунологических показателей — непременное условие гарантии постоянства тканевого гомеостаза и сохранения постоянства антигенного состава организма [9].

ВЫВОДЫ

1. Эколого-гигиенические условия проживания детей и подростков в районе целлюлозного завода создают реальность формирования различных изменений иммунной системы.

2. Для детского населения всех возрастных периодов и 1-й, 2-й и 3-й групп здоровья характерна склонность к лейкопении, а для дошкольного и младшего школьного возраста — лимфоцитопения.

3. Количество Т-лимфоцитов у детей 1-й группы здоровья соответствует норме, а во 2-й и 3-й группах снижено. Количество В-лимфоцитов снижено во всех исследуемых группах детей.

4. Поглощательная способность нейтрофилов соответствует норме у здоровых детей и снижена во 2-й и 3-й группах здоровья.

5. Количество IgA (за исключением детей 7–10 лет), IgM и IgG соответствует вариантам нормы во всех группах здоровья и имеет тенденцию к повышению с возрастом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов А.А. // Педиатрия.— 1994.— № 5.— С. 5–6.
2. Вельтищев Ю.Е. // Рос. вестн. перинатол. и педиат.— 1996.— Т. 41, № 2.— С. 5–12.
3. Елизарова Т.В. Загрязнение окружающей среды и ее влияние на здоровье городского детского населения Забайкалья (на примере города Читы): Автореф. дисс...канд. мед. наук.— Иркутск, 1997.
4. Ефимова А.А., Чуканин Н.Н., Бржезовский М.М. и др. // Педиатрия.— 1994.— № 5.— С. 11–15.
5. Rey J., Bresson J.L., Abadie V. // Arch. Pediatr.— 1994.— Vol. 1, № 1.— P. 5–10.
6. Балаболкин И.И. // Российский педиатрический журнал.— 2002.— № 5.— С. 4–8.
7. Доршакова Н.В. Качество окружающей среды и здоровье человека в условиях Республики Карелия.— Петрозаводск: Изд-во ПетрГУ, 1997.
8. Гусаров И.И., Иванов С.И. // Материалы научно-практической конференции «Актуальные проблемы ограничения облучения населения от природных источников ионизирующего излучения. Радон-2000».— Пушкино, Моск. обл., 2000.— С. 67–70.
9. Виноградова Т.В., Ружицкая Е.А., Семенов А.В. // Росс. вестн. перинатол. и педиат.— 2002.— № 5.— С. 51–53.

Поступила в редакцию 8.09.2004 г.
Рецензент В.Г.Кубась.

СООБЩЕНИЕ

СООБЩЕНИЕ О РАБОТЕ МЕЖДУНАРОДНОЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ «ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ГЕМОКОРРЕКЦИИ В АКУШЕРСТВЕ, ГИНЕКОЛОГИИ И НЕОНАТОЛОГИИ», г. ДОНЕЦК

13–14 мая 2004 года в Донецком государственном медицинском университете им. М.Горького прошла международная научно-практическая конференция «Экстракорпоральные методы гемокоррекции в акушерстве, гинекологии и неонатологии», приуроченная к 40-летию кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии факультета последиplomного образования. Сотрудники кафедры во главе с членом-корреспондентом АМН Украины, д-ром мед. наук, профессором В.К.Чайкой на своей клинической базе — в Донецком региональном центре охраны материнства и детства (ДРЦОМД) — более 10 лет применяют при лечении акушерско-гинекологических больных экстракорпоральные методы гемокоррекции, аутодонорство и являются основоположниками данного научно-практического направления на Украине.

Примечательно, что это первая конференция подобного рода, проводимая в странах бывшего СНГ. В работе научного форума (рабочий язык — русский) приняли участие более 300 врачей различных специальностей (акушеры-гинекологи, реаниматологи, неонатологи, гематологи и трансфузиологи) из Украины, России, Белоруссии. Во время конференции была развернута выставка фирм-производителей медицинского оборудования и расходных материалов для проведения аферезных, сорбционных и других технологий.

За два дня работы конференции были заслушаны 40 докладов. Десятилетний опыт и перспективы использования в акушерской практике методов экстракорпоральной гемокоррекции (плазмафереза, гемо-, плазмасорбции, гемофильтрации, фото-, озонотерапии и проч.) и аутодонорства были изложены в сообщениях организаторов конференции — генерального директора ДРЦОМД, члена-корреспондента АМН Украины, профессора В.К.Чайки, профессора Т.Н.Деминой, доцентов О.Н.Роговой и Т.В.Джоджуа, зав. акушерским центром гемокоррекции, канд. мед. наук С.В.Чермных и др.

Также на конференции с программными докладами выступили член-корреспондент АМН

Украины, профессор В.И.Черний (г. Донецк), профессора В.Г.Николаев (Киев), В.П.Шано (г. Донецк), В.Е.Букин (г. Запорожье), канд. мед. наук М.Д.Фомин (Москва), канд. мед. наук А.А.Саталкин (Москва) и др.

В работе конференции приняли активное участие и выступили с докладами ученые из Санкт-Петербурга. Так, профессор В.А.Воинов обрисовал роль и перспективы применения эфферентной терапии, в том числе мембранного плазмафереза и фотомодификации крови в акушерско-неонатологической практике. Д-р мед. наук В.В.Ветров в своих докладах теоретически обосновал необходимость использования эфферентной терапии у беременных с гестозом и изложил результаты 6-летней работы кабинета эфферентной терапии в родильном доме № 10 по лечению и профилактике системного воспалительного ответа у родильниц. Один из ведущих трансфузиологов страны канд. мед. наук Б.А.Барышев выступил с докладом «Инфузионно-трансфузионная терапия акушерских кровотечений».

Помимо ученых и практических врачей из Донецка, Киева, Москвы и Санкт-Петербурга, с докладами выступали представители из Львова, Одессы, Луганска, Симферополя, Кременчуга, Харькова, Днепропетровска, Днепропетровска, Хмельницкого.

В материалах конференции, изданных в двух хорошо оформленных томах (на русском и украинском языках), есть сообщения из Винницы, Кривого Рога и других городов Украины, что свидетельствует о довольно обширной географии применения методов экстракорпоральной гемокоррекции в акушерско-гинекологической, неонатологической практике при различных заболеваниях и осложнениях у беременных (гестоз, антифосфолипидный синдром и др.), у гинекологических больных (бесплодие, доброкачественные новообразования, урогенитальные инфекции и др.), у новорожденных (иммуноконфликт).

Заслушав и обсудив материалы публикаций и доклады, участники конференции констатировали следующее:

1. В Донецком региональном центре охраны материнства и детства организована и успешно функционирует служба экстракорпоральной гемокоррекции и аутодонорства, которая позволила при меньших медикаментозных затратах существенно снизить заболеваемость и смертность женщин и детей.

2. Положительный опыт работы центра обобщен в диссертационных работах, научно-методических разработках, рекомендующих организацию службы экстракорпоральной гемокоррекции и аутодонорства в крупных акушерских клиниках других регионов Украины.

3. Следует приветствовать расширение в ДРЦОМД научных исследований по обсуждае-

мой тематике, а в целях подготовки специалистов для акушерских стационаров внедрить обучение врачей методам экстракорпоральной гемокоррекции и аутодонорства на базе кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии факультета последипломного образования Донецкого государственного медицинского университета.

Несомненно, что материалы конференции будут способствовать теоретическому обоснованию и дальнейшему внедрению ценных технологий в акушерско-гинекологическую практику. Участники конференции из Санкт-Петербурга поздравляют профессора В.К.Чайку и его сотрудников с очень удачным почином и надеются на дальнейшее сотрудничество.

Д-р мед. наук, профессор *В.А.Воинов*

Д-р мед. наук *В.В.Ветров*

Канд. мед. наук *Б.А.Барышев*

СОДЕРЖАНИЕ ЖУРНАЛА «ЭФФЕРЕНТНАЯ ТЕРАПИЯ» 2004, № 1–4**ОБЗОРЫ****АНТИОКСИДАНТЫ СЛЕЗНОЙ ЖИДКОСТИ***Н.А.Беляков, С.Г.Семеско* № 4.— С. 5**МЕТОДЫ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ ГЕМОКОРРЕКЦИИ В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ***В.И.Горбачев, М.В.Зарубин* № 2.— С. 11**ЭТИОЛОГИЯ ГЕСТОЗА С ПОЗИЦИИ УЧЕНИЯ О СИНДРОМЕ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ***В.В.Ветров* № 2.— С. 5**ЛЕКЦИЯ****БИОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ МАГНИТНЫХ ПОЛЕЙ***В.А.Остапенко, С.В.Плетнев* № 4.— С. 21**ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ****ВЛИЯНИЕ ДИСКРЕТНОГО ПЛАЗМАФЕРЕЗА НА СОСТОЯНИЕ ИНТЕРФЕРОНОВОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМИ ДИФфуЗНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ***Б.Н.Левитан, А.В.Астахин, Г.Г.Сальникова, Е.М.Чишьева, С.С.Афанасьев* № 1.— С. 33**ВЛИЯНИЕ ПЛАЗМАФЕРЕЗА НА ПРОЦЕССЫ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМ ГАСТРОДУОДЕНИТОМ***А.В.Цапп, В.А.Шербак, Е.Г.Цапп* № 1.— С. 17**ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ПОЧЕЧНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ГЕМОРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКЕ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ***Н.А.Беляков, В.И.Рабинович, И.Б.Матвеева* № 4.— С. 55**ИЗМЕНЕНИЕ СВОЙСТВ МИКРОФЛОРЫ МОЧИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ПИЕЛОНЕФРИТОМ РАЗНОГО ВОЗРАСТА ПОД ВЛИЯНИЕМ ЛАЗЕРНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ***Б.А.Неймарк, А.В.Ефремов, В.А.Исаенко* № 2.— С. 32**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ОЗОНИРОВАННОГО ИЗОТОНИЧЕСКОГО РАСТВОРА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ***А.В.Алясова, К.Н.Конторщикова* № 2.— С. 66**КОМБИНИРОВАННЫЙ ЭНТЕРОСОРБЕНТ КАРБОКСИКАМ ДЛЯ НОРМАЛИЗАЦИИ ОСНОВНЫХ БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОРГАНИЗМА, ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА***Н.Т.Картель, С.С.Ставицкая, Л.А.Купчик, Т.П.Петренко, В.М.Викарчук, Н.М.Коваль, О.Н.Бакалинская, В.В.Стрелко* № 4.— С. 66**КОМПЛЕКСНАЯ ДЕТОКСИКАЦИЯ У БОЛЬНЫХ С ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ОРГАНОВ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ***Н.Ю.Векслер, Г.А.Бояринов* № 4.— С. 43**МЕТОДЫ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ ГЕМОКОРРЕКЦИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ ПОЗИЦИОННОГО СДАВЛЕНИЯ, СТРАДАЮЩИХ ТОКСИКОМАНИЯМИ***Л.Л.Гендель, Н.Х.Чолария, С.Н.Губанова, А.К.Гуревич, В.М.Макеев, А.И.Фоменко* № 1.— С.30**МЕХАНИЗМ АНТИАГРЕГАЦИОННОГО ДЕЙСТВИЯ ЦЕРУЛОПЛАЗМИНА***Е.Н.Ермолаева, Л.В.Кривохижина, С.А.Кантюков, В.А.Сергиенко* № 4.— С. 39**НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ КОРОТКОВОЛНОВОГО СПЕКТРА УЛЬТРАФИОЛЕТОВОГО ОБЛУЧЕНИЯ КРОВИ***М.М.Петров, И.В.Таусон, Т.В.Фокина, Н.Н.Калинин* № 1.— С.10**ОПРЕДЕЛЕНИЕ «КОЛИЧЕСТВЕННОЙ НОРМЫ» ОБЪЕМОВ ЖИДКОСТНЫХ СЕКТОРОВ ОРГАНИЗМА С ПОМОЩЬЮ СЕГМЕНТАРНОЙ ИМПЕДАНСОМЕТРИИ***М.Ю.Дудко, Е.В.Шутов, Е.Н.Капитанов, Г.В.Абрин, В.М.Ермоленко* № 4.— С. 25

- ОСОБЕННОСТИ ВОЗДЕЙСТВИЯ НЕЙТРАЛЬНОГО АНОЛИТА В КОМПЛЕКСЕ С ПРЕПАРАТОМ
БАКСТИМС НА СТРУКТУРУ БРЮШИНЫ И ТОНКОГО КИШЕЧНИКА КРЫС С ПЕРИТОНИТОМ
А.Х.Касымов, К.О.Махмудов, Б.А.Саидханов, А.Р.Гутникова, В.М.Ворожейкин № 1.— С. 26.
- ОСОБЕННОСТИ И ВАРИАНТЫ АНАТОМИЧЕСКОГО СТРОЕНИЯ СОСУДИСТОГО РУСЛА ТОЩЕЙ КИШКИ
Г.Н.Горбунов, А.А.Лойт № 4.— С. 79.
- ПЕРВЫЙ ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КРИОПЛАЗМОСОРБЦИИ В ЛЕЧЕНИИ АУТОИММУННОГО
БЕСПЛОДИЯ У МУЖЧИН
В.Е.Марусанов, Д.Г.Кореньков, В.П.Александров, А.В.Лукьянов, В.В.Михайличенко, Л.В.Чиненова № 1.— С. 57
- ПЕРВЫЙ ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ РЕЦИРКУЛЯЦИИ КРОВИ
ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ВВОДНЫХ ГЕМОДИАЛИЗОВ У ДЕТЕЙ ГРУДНОГО И РАННЕГО ВОЗРАСТА
А.В.Дац, В.И.Горбачев, С.В.Прокочук № 1.— С. 47
- ПОКАЗАТЕЛИ СИНДРОМА ИНТОКСИКАЦИИ У БОЛЬНЫХ САЛЬМОНЕЛЛЕЗОМ
М.Ю.Маржохова, Б.С.Нагоев № 2.— С. 43
- ПРИМЕНЕНИЕ УГЛЕРОДНЫХ СОРБЕНТОВ С БИОСПЕЦИФИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ
В ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ ДЕТОКСИКАЦИИ
О.Н.Бакалинская, Н.М.Коваль, Н.Т.Картель № 1.— С. 21
- СВЯЗЫВАЮЩАЯ СПОСОБНОСТЬ И СТРУКТУРНО-ДИНАМИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ
СЫВОРОТОЧНОГО АЛЬБУМИНА У БОЛЬНЫХ С ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМИ ФОРМАМИ
ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ В ДИНАМИКЕ МНОГОКОМПОНЕНТНОГО ЛЕЧЕНИЯ
Р.М.Смолякова, А.А.Машевский, В.И.Прохорова № 2.— С. 25
- СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ТРОМБОЦИТОВ, СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ
И АНТИОКИСЛИТЕЛЬНОЙ ЗАЩИТЫ ПРИ СИНДРОМЕ ИШЕМИИ-РЕПЕРФУЗИИ
Е.В.Макаров, Л.В.Кривохижина, С.А.Кантюков, В.И.Сергиенко № 2.— С. 57
- «СПЛЕНОПИД» И ЛАЗЕРОТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПЕРИТОНИТА
С.Н.Стяжкина, В.А.Ситников, М.В.Варганов, Ю.К.Мартиросов, Л.А.Варганова, А.А.Целоусов № 2.— С. 37
- СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЭНТЕРОСОРБЦИИ
У БОЛЬНЫХ С ПНЕВМОНИЕЙ
У.Р.Фархутдинов № 4.— С. 62
- ТАКТИКА ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ ГЕМОКОРРЕКЦИИ В ЛЕЧЕНИИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ
ЛИХОРАДКИ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ
В.И.Рабинович, Д.А.Еникеев, И.Б.Матвеева
- ТЕРМОСОРБЦИОННАЯ МОДИФИКАЦИЯ АУТОПЛАЗМЫ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ
ХРОНИЧЕСКОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ
М.В.Зарубин, В.И.Горбачев, Ю.А.Бельков, А.А.Файтельсон, В.И.Марченко, С.Л.Богородская № 4.— С. 31
- ТРАНСКРАНИАЛЬНАЯ ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИЯ В ТЕРАПИИ КЛИМАКТЕРИЧЕСКОГО СИНДРОМА
В.Н.Кустаров, И.И.Черниченко, С.В.Чуданов № 1.— С. 37
- УРОВЕНЬ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ И ХАРАКТЕР ГЕМОСТАЗИОЛОГИЧЕСКИХ
ИЗМЕНЕНИЙ ПРИ ИММУНООРИЕНТИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ
С ФЛЕГМОНАМИ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ
О.В.Цымбалов, Э.А.Петросян, Н.А.Неделько, Д.Л.Беляев, Н.Э.Петросян № 4.— С. 48
- ФУНКЦИЯ ПОЧЕК И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У РЕКОНВАЛЕСЦЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ
ГЕМОРРАГИЧЕСКУЮ ЛИХОРАДКУ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ
В.И.Рабинович, И.Б.Матвеева, М.А.Исакова № 1.— С. 3
- ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОГО
ОБЕСПЕЧЕНИЯ ХИРУРГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ
О.Ю.Кузнецова, В.В.Мордовин, А.Д.Халиков, Г.М.Манихас № 4.— С. 85
- ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЛЕЧЕБНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПОЛИФЕПАНА И ФИТОМИКСА
ПРИ ИНТОКСИКАЦИИ СВИНЦОМ
В.В.Шилов, Т.Е.Лим № 2.— С. 53

ЭНДОГЕННАЯ ИНТОКСИКАЦИЯ У БОЛЬНЫХ С ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМИ ФОРМАМИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ В ДИНАМИКЕ ЭФФЕРЕНТНОЙ ТЕРАПИИ

Р.М.Смолякова, И.В.Залуцкий, С.З.Фрадкин, С.А.Мавричев № 1.— С. 42

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСТОЯННОГО АМБУЛАТОРНОГО ПЕРИТОНЕАЛЬНОГО ДИАЛИЗА

Г.В.Васильева, К.Я.Гуревич, В.Р.Шумилкин, Ю.В.Константинов, А.К.Гуревич № 1.— С. 51

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПЕРФУЗИОННЫХ МЕТОДОВ ДЕТОКСИКАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ГНОЙНЫМ ПЕРИТОНИТОМ

Р.Д.Мустафин, Ю.В.Кучин, А.С.Пушкарев, П.В.Иноземцев, В.А.Бочановский, Г.Г.Сальникова № 2.— С. 49

ЭФФЕРЕНТНАЯ ТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У НАРКОМАНОВ

В.В.Мельников, С.Ю.Баранович, В.И.Барабаш, В.В.Фролова № 2.— С. 61

КРАТКОЕ СООБЩЕНИЕ

ВЕНО-ВЕНОЗНАЯ ПЕРФУЗИЯ В СОЧЕТАНИИ С АБДОМИНАЛЬНОЙ КОМПРЕССИЕЙ КАК МЕТОД ДЕКОМПРЕССИИ СИСТЕМОГО ВЕНОЗНОГО РУСЛА

М.Ш.Хубутия, Р.А.Нарзикулов, Ю.Г.Матвеев, В.Н.Еремин, В.Е.Толпекин № 1.— С. 63

МЕДИЦИНСКАЯ ЭКОЛОГИЯ

МЕТАЛЛЫ В ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЕ, ПРОБЛЕМЫ МОНИТОРИНГА

Л.В.Луковникова, А.Д.Фролова, М.П.Чекунова № 1.— С. 74

ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ И ЭКОЛОГИЧЕСКОЕ НИЗКОУРОВНЕВОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ: СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ МЕЖКЛЕТОЧНЫХ И МЕЖСИСТЕМНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ

Н.Г.Кручинский, А.И.Тепляков, Н.В.Акулич, Д.В.Теплякова, Е.В.Прищепова, Т.И.Чегерова, А.С.Прокопович, В.Л.Хохлова, Л.Н.Ковалева, В.А.Остапенко № 1.— С. 65

ТЕХНОЛОГИИ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ — ПАРАДИГМА КЛИНИЧЕСКОЙ ПРОФПАТОЛОГИИ

Н.Г.Кручинский № 2.— С. 71

80 ЛЕТ АКАДЕМИКУ РАМН, ПОЧЕТНОМУ ПРЕЗИДЕНТУ ЖУРНАЛА

«ЭФФЕРЕНТНАЯ ТЕРАПИЯ» ЮРИЮ МИХАЙЛОВИЧУ ЛОПУХИНУ № 4.— С. 3

К 75-ЛЕТИЮ ПРОФЕССОРА С.А.СИМБИРЦЕВА

..... № 2.— С. 3

РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ МЕДИЦИНСКИХ НАУК — 60 ЛЕТ

..... № 3.— С. 3

ПАМЯТИ Н.В.СКЛИФОВСКОГО

В.П.Земляной № 4.— С. 90

ДОКЛАДЫ НАУЧНОЙ СЕССИИ ОБЩЕГО СОБРАНИЯ СЕВЕРО-ЗАПАДНОГО ОТДЕЛЕНИЯ

РАМН «АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ОБЩЕЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ ТРАНСФУЗИОЛОГИИ» № 3.

Правила оформления статей

Статьи для публикации должны быть написаны на русском языке и иметь реферат (резюме) на русском и английском языках.

Статьи представляют в редакцию на электронных и бумажных носителях. Если у автора есть затруднения с пересылкой статьи по почте, ее также можно прислать в электронном виде на адрес редакции izdat@maps.spb.ru.

Все страницы должны быть пронумерованы от первой до последней без пропусков и литерных добавлений (например, 2а и т.п.). В правом верхнем углу каждой страницы должны быть напечатана фамилия автора (первого автора) данной статьи.

Объем статьи не должен превышать:

- 1) передовая статья, обзор, лекция — 22 страницы;
- 2) оригинальная статья — 10 страниц;
- 3) рекомендации для врачей — 5 страниц;
- 4) рецензии, информация, хроника — 3 страницы.

Статья должна иметь следующие разделы.

Титульный лист, включает в себя название статьи, инициалы и фамилии авторов. Титульный лист должен быть подписан всеми авторами.

Реферат — не более 200 слов, отражает цель, основные методы исследований, важнейшие результаты.

Основной текст включает в себя следующие разделы, расположенные в следующем порядке:

- 1) введение;
- 2) материалы и методы исследования;
- 3) результаты и их обсуждение;
- 4) выводы;
- 5) библиографический список.

Таблицы. Каждая таблица должна иметь номер и название.

Рисунки должны быть выполнены в дискетном (отдельными файлами) и бумажном вариантах отдельно от текста; иметь подрисуночные подписи без сокращений. Предпочтение отдается рисункам, выполненным в форматах с расширениями eps, wmf, tiff (разрешение 300 dpi).

Библиографический список. Библиографические описания источников располагают в порядке упоминания их в тексте статьи и нумеруют арабскими цифрами. В лекции можно давать список рекомендуемой литературы, и тогда в тексте ссылаться на источники не обязательно. Библиографический список оформляют в соответствии с действующим ГОС-Том. Ссылки на цитируемые работы в тексте дают в виде порядковых номеров, заключенных в квадратные скобки.

Примеры:

1. Леванова В.П. Лечебный лигнин.— СПб.: ЦСТ, 1992.— 136 с.
2. Остапенко В.А. К патогенезу синдрома эндогенной интоксикации // Эндогенные интоксикации: Тез. междунар. симпоз. 14–16 июня 1994 г.— СПб., 1994.— С.43.
3. Борисенко А.П., Аксенова Т.Н., Лазарева Н.М. и др. Влияние обострения хронических неспецифических заболеваний легких на особенности течения ишемической болезни сердца // Пульмонология.— 1992.— № 2.— С. 19–22.
4. Икоева Г.А. Ранняя диагностика и варианты течения гидроцефалии у детей (клинико-сонографическое исследование): Автореф. дис... канд. мед. наук.— СПб., 1999.— 20 с.

Данные об авторах (фамилия, имя, отчество, место работы с указанием города и страны) с указанием адреса для переписки и номера телефона для связи.

Все термины, употребляемые в статье, должны строго соответствовать действующим номенклатурам (анатомической, гистологической и др.), названия лекарственных средств — Государственной Фармакопее, единицы физических величин — системе единиц СИ.

Мы рады всем Вашим статьям, представленным в наш журнал!

«ЭФФЕРЕНТНАЯ ТЕРАПИЯ»

Свидетельство о регистрации № 014112 от 04.10.95 г.

Оригинал-макет подготовлен ООО «ПринтЛайн».

Подписано в печать 19.03.05 г. Формат 60×90^{1/8}. Бумага Офсетная. Гарнитура Newton. Печать офсетная. Усл. печ. л. 10. Тираж 1000 экз. Цена договорная.

Санкт-Петербург: Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования.

191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., д. 41.