

**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.

Дифференциальная Терапия

ТОМ 12
2006 **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>Е.А.Лужников</i> (Москва)
<i>А.Н.Бельских</i> (Санкт-Петербург)	<i>А.Г.Мирошниченко</i> (Санкт-Петербург)
<i>Ю.А.Владимиров</i> (Москва)	<i>С.В.Михаловский</i> (Киев, Брайтон)
<i>В.А.Воинов</i> (Санкт-Петербург)	<i>В.Г.Николаев</i> (Киев)
<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>Г.Ю.Левин</i> (Н. Новгород)	<i>Л.С.Файнблат</i> (Киев)
<i>А.П.Щербо</i> (Санкт-Петербург)	

Ответственный секретарь
И.Н.Журавлева

Директор журнала
А.К.Гуревич

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

К ВОПРОСУ ОБ ЭФФЕРЕНТНОЙ ТЕРАПИИ И ГИСТЕРЭКТОМИИ ПРИ ПОСЛЕАБОРТНОМ И ПОСЛЕРОДОВОМ СИНДРОМЕ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА ОРГАНИЗМА <i>В.В.Ветров</i>	3	QUESTIONS OF CARRYING OUT EFFERENT THERAPY AND HYSTERECTOMY IN POSRABORTION AND POSTPARTUM SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE SYNDROME <i>V.V.Vetrov</i>
ОЦЕНКА НАСЫЩЕНИЯ ОБРАЗЦОВ ЭНТЕРОСОРБЕНТОВ ХИМИЧЕСКИМИ СВЯЗЯМИ И ИХ ПОГЛОТИТЕЛЬНЫЕ СВОЙСТВА <i>А.К.Мартынов, В.И.Сергиенко, А.В.Соломенников, Н.А.Арсениев, А.Г.Горайнов, Н.Г.Сенина, Г.А.Бабенко</i>	13	ASSESSMENT OF SATURATION OF SAMPLES OF ENTEROSORBENTS WITH CHEMICAL LINKS AND THEIR ABSORBING PROPERTIES <i>A.K.Martynov, V.I.Serghienko, A.V.Solomennikov, N.A.Arsenjev, A.G.Goryanov, N.G.Senina, G.A.Babenko</i>
ГИПОКОАГУЛЯЦИОННЫЙ ЭФФЕКТ ЭЛЕКТРОМАГНИТНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ ТЕРАГЕРЦОВОГО ДИАПАЗОНА НА ЧАСТОТАХ МОЛЕКУЛЯРНОГО СПЕКТРА ОКСИДА АЗОТА У БОЛЬНЫХ СО СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ <i>С.С.Паршина, В.Ф.Киричук, Т.В.Головачева, Т.Н.Афанасьева, В.Д.Тупикин, А.П.Креницкий, А.В.Майборodin</i>	19	HYPOCOAGULANT EFFECT OF ELECTROMAGNETIC RADIATION OF TERAHERTZ RANGE AT FREQUENCIES OF MOLECULAR SPECTRUM OF NITRIC OXIDE IN PATIENTS WITH STABLE ANGINA PECTORIS <i>S.S.Parshina, V.F.Kirichuk, T.V.Golovacheva, T.N.Afanasjeva, V.D.Tupikin, A.P.Krenitsky, A.V.Mayborodin</i>
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ЛИМФОТРОПНО-СОРБЦИОННОГО МЕТОДА ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ВОСПАЛЕНИЯ <i>Ю.И.Бородин, Т.И.Дергачева, А.В.Шурлыгина, В.В.Попова, А.П.Иванов, Е.В.Кречетова, Л.В.Вербицкая, Е.В.Старкова, В.А.Бурмистров, Л.Н.Рачковская</i>	23	EXPERIMENTAL APPLICATION OF LYMPHOTROPIC SORPTION METHOD OF TREATING ACUTE INFLAMMATION <i>Yu.I.Borodin, T.I.Dergacheva, A.V.Shurlygina, V.V.Popova, A.P.Ivanov, E.V.Krechetova, L.V.Verbitskaya, E.V.Starkova, V.A.Burmistrov, L.N.Rachkovskaya</i>
ГЕНЕРАЦИЯ АКТИВНЫХ ФОРМ КИСЛОРОДА СПЕРМАТОЗОИДАМИ В ПАТОГЕНЕЗЕ МУЖСКОГО БЕСПЛОДИЯ <i>Д.С.Громенко, Р.Р.Фархутдинов, Ш.Н.Галимов</i>	28	GENERATION OF REACTIVE OXYGEN SPECIES BY SPERMATOOZOA IN PATHOGENESIS OF MALE INFERTILITY <i>D.S.Gromenko, R.R.Farchutdinov, S.N.Galimov</i>
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПЛАЗМАФЕРЕЗА ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ У БОЛЬНЫХ С БОЛЬШОЙ ФОРМОЙ β -ТАЛАССЕМИИ <i>Д.Б.Гаджиев</i>	33	EFFICIENCY OF PLASMAPHERESIS FOR CORRECTION OF ENDOGENOUS INTOXICATION IN PATIENTS WITH β -THALASSEMIA MAJOR <i>J.B.Hajiyev</i>
РЕОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КРОВИ, ПРОНИЦАЕМОСТЬ МЕМБРАН ЭРИТРОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ С ТОНЗИЛЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ <i>О.И.Кулапина, В.Ф.Киричук, И.А.Зайцева, И.А.Утц</i>	37	REOLOGICAL PROPERTIES OF BLOOD, PERMEABILITY OF ERYTHROCYTE MEMBRANES IN PATIENTS WITH TONSILLAR PATHOLOGY <i>O.I.Kulapina, V.F.Kirichuk, I.A.Zaitseva, I.A.Uts</i>
МЕТОДЫ ВЕРИФИКАЦИИ ДОНОЗОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ ОРГАНИЗМА <i>М.Я.Малахова, О.В.Зубаткина</i>	43	VERIFICATION OF PRENOLOGIC CONDITIONS OF THE ORGANISM <i>M.Ya.Malakchova, O.V.Zubatkina</i>
О ДЕЙСТВИИ КВАНТОВОЙ ГЕМОТЕРАПИИ НА ПРОЦЕССЫ ПРОГРЕССИИ ОПУХОЛИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ <i>Т.М.Литвинова, Ю.П.Истомин, Г.И.Коробцова</i>	51	ON THE EFFECT OF QUANTUM HEMOTHERAPY ON TUMOR PROGRESSION PROCESSES IN EXPERIMENT <i>T.M.Litvinova, Yu.P.Istomin, G.I.Korobtova</i>
ФАРМАКОДИНАМИКА ЦЕФАЛОСПОРИНОВ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ <i>С.М.Горбачева, А.А.Михалев, В.И.Горбачев</i>	55	PHARMACODYNAMICS OF CEFALOSPORINS IN EXTRACORPOREAL ANTIBIOTICOTHERAPY IN TREATMENT INFLAMMATORY DISEASES ASSOCIATED WITH HIV-INFECTION <i>S.M.Gorbacheva, A.A.Mikhalev, V.I.Gorbachev</i>
ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ. Часть I <i>А.П.Щербо, А.В.Киселев</i>	59	GENETIC MONITORING IN MEDICAL ECOLOGY. Part I <i>A.P.Shcherbo, A.V.Kiselev</i>

Адрес редакции: 191015, Санкт-Петербург,
Кирочная ул., д. 41

Тел.: (812) 445-01-61, факс: (812) 273-00-39

Подписной индекс: 18030 (по каталогу «Роспечать»), старый 78582 (по каталогу «Пресс-Информ»).

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

УДК 615:618.14-065.87:616-002

К ВОПРОСУ ОБ ЭФФЕРЕНТНОЙ ТЕРАПИИ И ГИСТЕРЭКТОМИИ ПРИ ПОСЛЕАБОРТНОМ И ПОСЛЕРОДОВОМ СИНДРОМЕ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА ОРГАНИЗМА

В.В.Ветров

Родильный дом № 10, Санкт-Петербург, Россия

QUESTIONS OF CARRYING OUT EFFERENT THERAPY AND HYSTERECTOMY IN POSRABORTION AND POSTPARTUM SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE SYNDROME

V.V.Vetrov

Maternity hospital № 10, St.Petersburg, Russia

© В.В.Ветров, 2006 г.

В обзоре литературы обсуждаются вопросы проведения эфферентной терапии и выполнения гистерэктомии при синдроме системного воспалительного ответа организма после абортов и родов.

Questions of carrying out efferent therapy and hysterectomy in systemic inflammatory response syndrome after abortions and delivery are discussed in the review of literature.

С 1992 г. в клиническую практику введено понятие системного воспалительного ответа (ССВО; на английском языке — Systemic Inflammatory Response Syndrome, SIRS) организма, означающее реакцию организма на повреждающее воздействие, которая при неблагоприятных условиях может принимать генерализованный, патологический характер. Диагноз ССВО правомочен при наличии двух из четырех признаков:

- 1) гипертермия более 38°C или гипотермия менее 36°C ;
- 2) число сердечных сокращений более 90 уд./мин;
- 3) число дыханий более 20 в 1 минуту;
- 4) лейкоцитоз более $12 \times 10^9/\text{л}$, или лейкопения менее $4 \times 10^9/\text{л}$, причем в лейкоцитарной формуле более 10% незрелых форм нейтрофилов [1].

Сепсис диагностируется при сочетании этих симптомов с наличием очага инфекции, а тяжелый сепсис — и с проявлениями дисфункции органов (нарушение сознания, ацидоз, лактатемия и др.), перфузионных нарушений, артериальной гипотензии. Если последняя, несмотря на адекватную инфузионную терапию, сохраняется и требует инотропной поддержки, то можно думать о септическом (инфекционно-токсическом) шоке [2].

Понятие ССВО выгодно акушерам (не содержит слово «септический») и, наверное, легко

приживется во врачебном обиходе. Эта проблема является очень актуальной, так как послеабортные и послеродовые гнойно-септические осложнения (ГСО) занимают одно из ведущих мест в структуре материнской смертности, а у выживших женщин неблагоприятно влияют на репродуктивную, сексуальную и менструальную функции. Частота этих заболеваний не имеет тенденции к снижению из-за высокой инфицированности женщин, сопутствующих нарушений микробной экологии половых путей вследствие агрессивной антибактериальной терапии, вторичного иммунодефицита и проч. Зачастую начальным этапом тяжелых осложнений (сальпингофорита, параметрита, перитонита, сепсиса, септического шока) является эндомиометрит, который после абортов и родов встречается в 3–12% случаев, а летальность зависит не только от тяжести патологического процесса, но и от запоздалого интенсивного лечения, неэффективности хирургической санации гнойно-воспалительного очага [3–8].

В последние годы при ГСО в акушерско-гинекологической практике все более широко применяются различные методы эфферентной терапии (ЭТ), позволяющие существенно оптимизировать лечебный процесс. При этом общепринято, что патогенетическая детоксикационная терапия должна назначаться только при неэффективно-

сти традиционной терапии и санированном очаге инфекции [9]. За очаг инфекции, как правило, принимают матку, которую со «святой» целью спасения жизни женщины удаляют вместе с трубами, а иногда — и с яичниками [10]. Эта операция отнюдь не безобидна, так как отсутствие детородного органа способствует заболеваемости, инвалидизации женщин и существенно отражается на качестве их последующей жизни [11].

По данным М.А.Репиной (2005), в Санкт-Петербурге в 1981–2003 гг. на 1 152 277 родов было зарегистрировано 830 случаев послеродового сепсиса, перитонита (в среднем 36 случаев за год), умерли 58 пациенток [12]. Наверняка все эти женщины, в том числе и умершие, были «санированы» с помощью гистерэктомии. К сожалению, статистических данных по поводу этой операции при тяжелом эндомиометрите нет, но с учетом частоты патологии можно полагать, что число спасенных несчастных женщин как минимум на порядок больше, чем при сепсисе и перитоните. Страдает статистика и в целом: по данным экспертного анализа историй родов в родильных домах г. Смоленска было учтено лишь 11,8–21,0% от общего числа ГСО, среди которых доминировал послеродовой эндомиометрит (в том числе и после кесарева сечения) [13].

Иначе обстоит дело с послеабортным сепсисом, диагностика которого по сравнению с родильницами не вызывает обостренной реакции у контролирующих органов, общественности и поэтому не так страшна. Например, в г. Омске В.Н.Лукач (2000) в условиях отделения гравитационной хирургии крови больницы скорой медицинской помощи в 1991–1999 гг. пролечил 6717 больных (в среднем 746 человек в год) по поводу сепсиса при аборте (не исключено, что регистрация акушерско-гинекологического сепсиса в целом в г. Омске была ниже). Было выявлено, что сепсис с 3 и 4 признаками ССВО (по В.Н.Лукачу — SIRS-3 и SIRS-4) был соответственно у 68,1% и у 8,3% больных (летальности не было), тяжелый сепсис — у 9% больных (летальность 4,9%) и септический шок — у 14,6% больных (летальность — 7%). Помимо гипердиагностики сепсиса, эта работа интересна и разработанной автором схемой лечения больных, которую мы приводим с сокращениями:

1. Всем поступившим больным на фоне интенсивного клинико-лабораторного наблюдения в динамике (контроль диуреза, центрального венозного давления (ЦВД), показателей гемодинамики, лабораторных тестов) проводится инфузионная (800–1200 мл) и антибактериальная (сочетание цефалоспоринов, аминогликозидов и препаратов группы метрогила в средних дозах) терапия.

2. Спустя 3–6 ч при положительной динамике состояния больным инструментально опорожняют полость матки и затем еще 1–2 суток пациентки лечатся в условиях отделения гравитационной хирургии крови с последующим переводом в палату интенсивной терапии (ПИТ) отделения гинекологии.

3. При септическом шоке II степени к уже проводимой инфузионной подготовке присоединяется вазоактивная коррекция, и больную готовят к срочной гистерэктомии при малейшей, хотя бы временной стабилизации гемодинамики. Так как легкие являются наиболее быстро и часто повреждаемым органом (функциональная недостаточность других органов в 80–90% случаев реализуется на фоне респираторного дистресс-синдрома), у больных поддерживается адекватный газообмен путем инсuffляции кислорода со своевременным (FiO_2 до 70–80%) переводом на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) для достижения парциального давления кислорода в артериальной крови до 80 мм рт. ст. и сатурации не менее 90%.

При операции обязательно проводится селективная деконтаминация кишечника и энтеросорбция, а затем — продленная ИВЛ (12–24 ч) на фоне инотропной поддержки, плазмо-, гемотрансфузии, коррекции нарушений гемодинамики и метаболизма. При отсутствии результатов посева крови проводится эмпирическая антибактериальная терапия (см. выше), которая в ряде случаев усиливается сочетанием карбопенемов (тиенам по 500 мг т.д. 4 раза внутривенно, с последующим переходом на внутримышечное введение) с метронидазолом (7–10-суточный курс). С первых суток после гистерэктомии при стабильной гемодинамике выполняются операции экстракорпоральной гемокоррекции, и спустя 4–5 дней больных переводят в ПИТ гинекологического отделения.

4. При септическом шоке II–III степени обследование и предоперационная подготовка больных проводятся в условиях реанимационного зала и экстренной операционной. После гистерэктомии инотропная коррекция и продленная ИВЛ проводятся в течение 5–12 и более суток в сочетании с экстракорпоральными методиками вплоть до острого гемодиализа. В качестве антимедиаторной терапии используются пролонгированная гемо- и гемодиафильтрация, вливание растворов гидроксипропилкрахмала, пентоксифиллина [14].

Таким образом, в схеме В.Н.Лукач (2000) можно выделить гинекологический этап и этап применения эфферентных методов, которые подключаются только после обязательного инструментального удаления остатков инфицированного плодного яйца из матки или после гис-

терэктомии (при септическом шоке). Стойкое ухудшение состояния после гинекологического этапа наступало у части больных во всех группах и, например, пациенток с септическим шоком стало не 981 (при поступлении в стационар), а 994, и у всех была удалена матка, к тому же часть из них (7,0%), несмотря на предпринятые в последующем «героические» меры, включая гемодиализ, умерли [14].

О том, что слишком активная оперативная деятельность создает дополнительные трудности в лечении больных с инфицированным абортom, известно давно. Выскабливание стенок полости матки в условиях инфекции всегда сопровождается разрушением грануляционного вала и усилением токсинемии, которая может приводить к септическому шоку и усугублению полиорганной недостаточности [15, 16]. А.С. Слепых и соавт. (1977) выявили, что у 58% женщин в ближайшие же часы после инструментального опорожнения матки от остатков плодного яйца (в большинстве случаев при отсутствии кровотечения, т. е. без жизненных показаний) развились артериальная гипотензия, внутрисосудистый гемолиз, анурия, от которых многие больные и умерли.

В группе женщин, у которых ревизию полости матки не проводили, смертность была в 2 раза ниже. К тому же экстренная операция не давала желаемого результата: при повторной ревизии, при последующей гистерэктомии, а у умерших женщин — и на аутопсии в матке обнаруживали некротические остатки плода и оболочек; гнойно-некротический метроэндометрит с расплавлением стенок органа.

При септическом шоке гистерэктомия давала еще худшие результаты: 18 из 29 (62,1%) больных умерли в ближайшие дни от перитонита, сепсиса и ОПН. Авторы считают, что проведение гистерэктомии в стадии септикопиемии неоправдано и бесперспективно [17].

В.К. Пророкова и Л.И. Аккерман (1970) отмечали, что все 7 женщин с септическим абортom, у которых удаляли матку при клинической картине перитонита, умерли [18].

По данным В.И. Грищенко и соавт. (1983), у умерших от хронического сепсиса больных с наличием метастатических очагов матка была нормальной, без признаков воспаления. Авторы считают, что даже при некротических изменениях и абсцессах в стенке матки при отсутствии распространения воспалительного процесса за пределы органа возможна не гистерэктомия, а осторожное инструментальное опорожнение матки от остатков плодного яйца на фоне продолжающейся интенсивной терапии (антибиотики, инфузионные средства и проч.) [19].

Сегодня ведущие акушеры-гинекологи придерживаются выжидательно-активной тактики

при септическом абортom, и опорожнение матки инструментальным путем проводят только при наличии угрожающего жизни кровотечения. Подчеркивается, что в состоянии шока эта операция опасна из-за риска развития СПОН, а летальность увеличивается в 5 раз [20].

Данные литературы свидетельствуют о том, что применение методов ЭТ способствует улучшению у больных показателей гомеостаза, центральной и периферической гемодинамики, купированию проявлений синдромов эндогенной интоксикации (СЭИ), ССВО и полиорганной недостаточности (СПОН). Особенно очевиден быстрый и стабильный клинический эффект при раннем назначении ЭТ [21]. Проведение гемофильтрации (ГФ) экспериментальным животным с эндотоксиновым шоком приводило к улучшению насосной функции сердца вследствие удаления из организма избытка жидкости и медиаторов воспаления [22].

Отечественные и иностранные ученые выявили, что уже в ходе отдельной операции плазмафереза или ПА, объединенного с постоянной вено-венозной ГФ, на фоне купирования эндотоксикоза и проявлений СПОН значительно снижается потребность в инотропной и вазопрессорной поддержке с нормализацией КОС, электролитного гомеостаза, кислородного баланса организма [23–25]. В аналогичных условиях при проведении ГФ было обнаружено, что на фоне детоксикации (содержание молекул средней молекулярной массы (МСМ) в крови снижалось в динамике в 1,8–2 раза) и дегидратации у больных со склонностью к гипотензии наблюдались улучшение сердечной деятельности (среднее артериальное давление повышалось на 18–53%, уменьшалась тахикардия), восстановление функций печени и почек. При этом больных удавалось перевести с принудительного режима ИВЛ на вспомогательный, содержание кислорода в дыхательной смеси снижали на 25–30% [26].

У больных с разлитым перитонитom на фоне острых акушерско-гинекологических заболеваний высокоэффективны ранние и повторные операции гемосорбции (ГС), которые способствуют снижению летальности до 2,4% [27]. Применение ГС в комплексной терапии больных с септическим шоком, осложненным начальными проявлениями ОПН (возбудитель — *Vac. perfringens*) способствовало быстрому восстановлению и стабилизации гемодинамики [28].

В.В. Чаленко и соавт. (2002) подчеркивают, что септический шок — это крайне тяжелое состояние и стабилизация гемодинамики еще не означает излечения. Поэтому необходима инфузия поддерживающих доз вазопрессоров (дофамин 1–3 мкг/(кг • мин)) в течение 6–12 ч для улучшения почечного, печеночного и кишечного крово-

тока, поскольку эти органы всегда серьезно страдают во время критической гипотензии при значении систолического артериального давления ниже 80 мм рт. ст. Критерием эффективности и достаточности экстренной сорбционной детоксикации при септическом шоке являются стабилизация систолического артериального давления не ниже 90 мм рт. ст. при дозе дофамина менее 5 мкг/(кг • мин) и содержание МСМ в крови ниже 0,600 ед. В отдельных случаях авторы проводили ГС больным в течение 6–12–18 ч, меняя по ходу операции массообменные устройства. Согласно полученным им результатам, если в течение суток непрерывная сорбционная детоксикация, проводимая на фоне прочей интенсивной терапии (ИВЛ и др.), не позволяла стабилизировать центральную гемодинамику у больных с септическим шоком, то это свидетельствовало о неблагоприятном прогнозе [29].

Другие авторы считают, что, помимо уровня систолического артериального давления и содержания МСМ в крови, критериями адекватности проводимой терапии септического шока являются улучшение общего состояния больной, исчезновение цианоза, порозовение кожи, ее потепление на кистях и стопах, уменьшение одышки и тахикардии, нормализация ЦВД, сердечного выброса, возрастание темпа диуреза [30]. Именно эти признаки отмечаются при проведении ГС или мембранного ПА с плазмсорбцией (ПС) в сочетании с фотомодификацией крови у больных с акушерско-гинекологическим сепсисом с исходно нестабильной гемодинамикой и инотропной поддержкой [31].

С учетом представленных данных литературы можно полагать, что схему В.Н.Лукач (2000) по лечению больных с послеабортным ССВО можно оптимизировать путем снижения гинекологической активности и более раннего применения методов ЭТ.

Еще один вариант ЭТ для лечения родильниц с септическими осложнениями разработан на основании опыта выездной бригады эфферентологов в родильные дома Москвы [32]. В настоящее время этот опыт оформлен в виде методических рекомендаций, согласно которым ЭТ больным проводится в два этапа.

На первом из них пациентке выполняется ПА с эксфузией плазмы крови в объеме не менее 50% от ОЦП для стабилизации гемодинамических показателей и создания условий для радикальной санации гнойного очага — экстирпации матки с трубами. Перед ПА больной с гиповолемией проводится инфузионная терапия с применением 6% или 10% растворов инфукола ГЭК в объеме 7–10 мл/кг массы тела и донорской свежемороженой плазмы крови (СЗП) (при «выраженной гипопроотеинемии»). Восполнение по-

терь плазмы крови при ПА производится донорской СЗП, 10% раствором альбумина, 6% или 10% раствором инфукола ГЭК, кристаллоидами в общем объеме, на 15–20% превышающем объем плазмоексфузии.

В результате ПА отмечен отчетливый клинический эффект: стабилизация гемодинамики (повышение среднего АД на 58%), увеличение сатурации тканей кислородом (в среднем с 88,6% до 96,2%), коррекция коагуляционного потенциала крови (повышение количества тромбоцитов, протромбинового индекса, АТ-III), улучшение функций естественных детоксикационных систем организма (снижение концентрации билирубина в крови на 32%, мочевины на 7%, креатинина на 12%), стабилизация КОС и газов крови, независимо от исходной формы нарушений (метаболический алкалоз или ацидоз), нормализация анализа крови.

Затем проводятся гистерэктомиа, деконтаминация кишечника и в раннем послеоперационном периоде выполняется второй этап ЭТ — плазмообмен (эксфузия 70% от ОЦП, которая полностью заменяется донорской СЗП) для максимального удаления из организма ЭТС, выброс которых из тканей вследствие операции неизбежно увеличивается. Одновременно с ПА проводится гастроэнтеросорбция (карбовит, энтеросорб, гастросорб и др.) для удаления токсичных веществ из кишечного тракта, который сам становится источником эндотоксемии и способствует дополнительному поражению печени. Авторы отмечают, что летальность от септических осложнений при традиционном лечении больных (без применения методов ЭТ) была 65%, а при раннем включении (в первые два дня от манифестации болезни) в курс лечения большеобъемного дискретного ПА (до и после операции гистерэктомии) летальность уменьшилась почти в 4 раза (16,6%). При более позднем применении ЭТ (от 2 суток и далее) летальность увеличивалась и составила 82,3%. На этом основании сделан вывод, что применение ПА при наличии у женщин СПОН увеличивает летальность [33].

Другие специалисты, работающие по такой же двухэтапной схеме, считают, что при сформированной СПОН операции ПА родильницам противопоказаны [34, 35].

Нам представляется, что эти выводы ошибочны. Еще до эры ПА, было установлено, что летальность женщин от сепсиса при недостаточности функции одного, двух и трех-четырех органов составляла соответственно 30,6%, 54,5% и 100% [36]. Включение ЭТ (в том числе и ПА) в курс лечения больных позволяет снизить летальность при декомпенсированной недостаточности и несостоятельности трех и более органов до 22–25%, т. е. в 4 раза в сравнении с одной тра-

диционной терапией [37, 38]. Мы полагаем, что летальность родильниц при ССВО и СПОН при применении московской методики увеличивается из-за запоздалого использования ЭТ и, главное, ошибочной тактики — гистерэктомии и агрессивных режимов ПА с вынужденным переливанием массивных доз донорской СЗП.

Во-первых, доказано, что очаг инфекции при сепсисе после аборт и родов может первично локализоваться в почках и правильный диагноз позволяет в значительном ряде случаев отказаться от гистерэктомии с хорошими лечебными результатами [39]. Септический шок может быть результатом попадания инфицированной мочи в кровоток вследствие лоханочно-венозных рефлюксов при воспалительной обструкции мочевыводящих путей. Терапия заключается в восстановлении пассажа мочи, назначении антибактериальных, инфузионных и прочих средств, в том числе методов ЭТ, ускоряющих выздоровление [40].

Во-вторых, санация гнойного очага не всегда означает его удаление, так как в целях сохранения жизненно важного органа возможно дренирование гнойника. Например, при карбункуле почки проводится не нефрэктомия, а вскрытие гнойника и наложение нефростомы [41]. В другой работе сообщается, что у больных пожилого возраста с деструктивным холециститом, осложненным механической желтухой, выраженной сердечной недостаточностью и сахарным диабетом, успешно применена не радикальная операция, а курс ПА в сочетании с микрохолецистостомией и санацией желчного пузыря под контролем лапароскопии [42].

При формировании синдромов СЭИ, ССВО и СПОН нарушения функции матки (сократимость, способность к самоочищению и др.), как и других органов и систем организма, напрямую отражают степень общего страдания. Детородный орган женщины прекрасно дренирован (и тренирован в этом плане) природой, и поэтому при указанных острых критических состояниях больные нуждаются не в дополнительной тяжелой травме, а в своевременной и последовательной санации всего организма в виде грамотной инфузионно-трансфузионной — эфферентной — терапии на фоне других неотложных мер (антибиотикотерапии и проч.) [43].

В-третьих, все компоненты лапаротомии и радикального хирургического вмешательства: анестезия, операционная рана, кровопотеря, переливание аллогенной крови, голодание, дополнительное введение лекарственных веществ и т. д. — сопровождаются гиперметаболизмом, оказывают отрицательное воздействие на организм, на все параметры иммунной системы, усиливая эндотоксикоз у больных и вероятность коагулопатии [44, 45]. Анестезиологи указывают,

что после окончания операции и выхода из состояния наркоза организм женщины попадает в условия, где отсутствуют защитные свойства общей анестезии и начинают действовать болевые, токсические и эмоциональные факторы. Поэтому для многих пациенток послеоперационный период является значительно большим испытанием функциональных систем, чем проведение самой операции [46]. В целом комплекс неблагоприятных воздействий при применении гистерэктомии (наркоз, травма, кровопотеря и проч.) является для больного организма дополнительным токсическим ударом, способствующим переходу полиорганной недостаточности в стадию несостоятельности функции систем защиты с высокой вероятностью смерти женщины [47]. По мнению В.И.Краснопольского и соавт. (1997), сепсис у родильниц с инфекционными осложнениями после кесарева сечения развивается именно после релапаротомии [48].

И, наконец, применение плазмообмена сразу после гистерэктомии опасно по нескольким причинам. Опытные специалисты считают, что в условиях тяжелого эндотоксикоза плазмоэксфузия в объеме 1200 мл (при массе тела больной 70 кг — около 43% от ОЦП) и более может приводить к дестабилизации гемодинамики [49]. Собственный опыт показывает, что проведение ПА в ближайшие часы после кесарева сечения у больных с геморрагическим шоком и ДВС-синдромом может спровоцировать возобновление кровотечения из спавшихся и неушитых сосудов [47]. Аналогичный пример приводят А.И.Воробьев и соавт. (2002); к тому же авторы подчеркивают, что плазмообмен требует переливания больших количеств донорской СЗП, которая в целом является причиной развития до 50% осложнений ПА и 100% самых тяжелых из них (острое легочное повреждение, цитратная интоксикация и проч.) [50].

Таким образом, московская схема лечения родильниц с осложненными формами ССВО более прогрессивна (в смысле рекомендаций раннего, дооперационного назначения больным методов ЭТ), чем схема В.Н.Лукач (2000), но не менее опасна из-за обязательности гистерэктомии, агрессивных режимов ПА и вынужденного переливания массивных доз донорской СЗП.

С учетом вышеотмеченного можно предположить, что лучших результатов при лечении больных с акушерско-гинекологической патологией с осложненными формами ССВО можно добиться с помощью соблюдения двух простых принципов:

- как можно более раннего включения в курс комплексного лечения методов ЭТ (ведущий метод — ПА) в безопасных режимах и без использования массивных доз донорской СЗП;
- исключение гистерэктомии.

Эти принципы были использованы в работе кабинета ЭТ родильного дома № 10 Санкт-Петербурга в 1998–2004 гг. Материалы работы опубликованы в наших монографиях [43, 47], поэтому приводим только краткую характеристику разработанной модели лечения в условиях ПИТ послеродовых (369 женщин) и послеабортных (41 женщина) больных с проявлениями тяжелого СЭИ, ССВО и нарушений функций жизненно важных органов и систем организма. Степень нарушений этих функций, согласно классификации В.В.Чаленко (1998), была различной — от дисфункции до недостаточности и даже несостоятельности функции (мозговая, печеночная кома, острый респираторный дистресс-синдром, острая почечно-печеночная недостаточность (ОППН), не купируемый традиционными средствами парез кишечника). В каждом десятом случае в родах у больных были проявления геморрагического, бактериально-токсического и анафилактического шока, хориоамнионита. Заметим, что неудобный для акушерского стационара диагноз «сепсис» не был зарегистрирован ни разу, хотя совокупность признаков болезни (3–4 симптома ССВО, очаги инфекции, органные дисфункции) и особенностей интенсивного лечения в абсолютном большинстве случаев позволяла это сделать.

1. Начало ЭТ. Первоначально мы придерживались принципа назначения ЭТ при ССВО лишь «при отсутствии эффекта от традиционного лечения». Накопленный опыт показал, что трудовые и медикаментозные затраты, сроки и осложнения лечения у больных были наименьшими при раннем назначении методов ЭТ. Сегодня следование вышеуказанному принципу мы считаем грубой ошибкой, и этиопатогенетическая детоксикационная терапия включается в комплексный курс (инфузионные, антибактериальные и прочие средства) по возможности рано, в первые часы (сутки) после манифестации острых проявлений эндотоксикоза, ССВО и органных дисфункций. У родильниц в стабильно компенсированном состоянии, но перенесших кесарево сечение на фоне геморрагического шока и ДВС-синдрома, ЭТ чаще назначается на 2-е сутки после родов, так как более раннее проведение ПА у них опасно из-за риска возобновления кровотечения вследствие «вымывания» рыхлых сгустков крови из неушитых, спавшихся сосудов. Лишь при декомпенсированной недостаточности или несостоятельности функции жизненно важных органов и систем организма у этих больных принцип более раннего начала ЭТ соблюдается, но операция проводится без применения гепарина.

2. Акушерско-гинекологическая тактика и эфферентная терапия. При септическом аборте в уч-

реждении придерживаются выжидательно-активной тактики, и инструментальное опорожнение полости матки проводится только при наличии угрожающего жизни кровотечения под «прикрытием» инфузионно-трансфузионной терапии и назначения гормональных препаратов (преднизолон 60–90 мг внутривенно). Данная операция при инфицированном аборте оказалась тяжелымотягощающим фактором: именно у 3 из 25 женщин с патологической кровопотерей, несмотря на интенсивную замещающую терапию, в ближайшее 2–4 ч после операции была отмечена умеренная кратковременная гипотензивная реакция (систолическое артериальное давление 70–90 мм рт. ст.), купированная без инотропной поддержки дополнительными вливаниями инфузионно-трансфузионных сред, повторным введением преднизолона, ранним подключением ЭТ (без гепарина). В остальных случаях кюретаж матки или не проводили вообще (при полном аборте — 7 случаев), или проводили (9 случаев), но отсрочено, в «холодном» периоде» через несколько дней комплексной, в том числе и эфферентной, терапии при купировании проявлений ССВО и нормальных анализах крови.

У родильниц в начале работы кабинета ЭТ акушеры при тяжелых проявлениях инфекции половых органов неоднократно поднимали вопрос об удалении матки как очага инфекции, но при включении в курс лечения методов детоксикации этот вопрос отпадал сам по себе. При наличии в матке остатков тканей плаценты тактика аналогична таковой при неполном аборте, и ЭТ назначается больным вне зависимости от того, опорожнена матка от инфицированного содержимого или нет. Отсрочка в проведении процедур обусловлена лишь необходимостью борьбы с угрожающим жизни маточным кровотечением.

3. Противопоказания к проведению эфферентной терапии. По нашему мнению, абсолютными противопоказаниями к проведению ЭТ являются необратимые изменения со стороны жизненно важных органов и неостановленное кровотечение. Большинство авторов считают анемию (содержание гемоглобина менее 100 г/л) и гипопропротеинемия (содержание общего белка менее 55 г/л) противопоказаниями к выполнению дискретного ПА, и поэтому предварительно больным переливают донорскую СЗП, эритроцитную массу, альбумин [51].

Опыт показывает, что у пациенток в критическом состоянии анемия и гипопропротеинемия присутствуют всегда, они характеризуют тяжелый эндотоксикоз и способствуют его усугублению. Поэтому мы считаем, что в этих случаях ПА абсолютно показан при выполнении двух условий:

1) операция проводится мембранным способом, при котором кровопотеря в экстракорпо-

ральный контур составляет 60 мл, что на порядок меньше, чем дискретном ПА;

2) полученная аутоплазма (АП) очищается на гемосорбенте («Симплекс», «СКТ» и проч.) и сразу возвращается в сосудистое русло. При таком методическом подходе операция безопасна и, как правило, не требует переливания небезопасных естественных и синтетических коллоидных средств.

4. Особенности проведения курса эфферентной терапии. Обязательно выполнение премедикации и традиционной (инфузионно-трансфузионные средства, антибиотики, по показаниям — ИВЛ и проч.) терапии.

Курс ЭТ, как правило, начинается со средне-объемного (плазмоексфузия 20–30–40% от расчетного ОЦП) одноигольного мембранного ПА (аппарат «Гемос-ПФ», плазмочувствительный ПФМ-800) с гемосорбционной очисткой полученной АП и возвратом ее во вторую вену (плазмочувствительная) в ходе операции. В каждом десятом случае, при страдании печени, лечение начинается с одноигольной гемосорбции (ГС; аппарат «Гемос-ПФ»; сорбенты: «Симплекс», СКН и др. емкостью 250 мл) в объеме перфузии 1 ОЦК. У больных в критическом состоянии, при нестабильной гемодинамике, при тяжелой анемии и гипопротемии ПС и ГС всегда проводятся на фоне повторного (перед операцией и в конце нее) внутривенного введения 60–90 мг преднизолона и вливания во вторую и даже в третью вену 200–400 мл 10% раствора глюкозы и очищенной на гемосорбенте АП (при ПС).

На следующий день после получения хорошего лечебного эффекта от первой операции (что отмечается в абсолютном большинстве случаев) больных переводят на центрифужный малообъемный ПА (плазмоексфузия 15–20% от ОЦП), который проводится в режиме плазмацитафереза через 1–2 дня. При недостаточном клиническом эффекте первой процедуры на другой день ЭТ усиливается и проводится в трех вариантах:

1) ПС в большем, чем накануне, объеме (40–50% от ОЦП);

2) одноигольная гемосорбция в объеме перфузии 1 ОЦК);

3) одновременная (в одном контуре) ГС (объем перфузии 0,7 ОЦК) и среднеобъемный мембранный ПА с возвратом очищенной аутоплазмы.

Выбор метода ЭТ зависит от конкретных клинических условий, но ГС (одна или в сочетании с ПА) всегда подключается при страдании печени и тяжелом эндотоксикозе. Повторные операции способствуют улучшению состояния больных, которые переводятся на малообъемный дискретный ПА.

5. Фотомодификация крови больных. В целом на курс ЭТ требуется проведение 3–5 основных

операций, сочетающихся с ультрафиолетовой, лазерной фотомодификацией крови больных. Последняя при дополнительных очагах инфекции (расхождение швов, флебиты) проводится в целом до 7–10 процедур.

6. Плазмозамещение при ПА. Донорская СЗП применяется редко (всего в 9 случаях), при проведении 1-й (редко — и при второй) операции ПС у родильниц с истинным дефицитом белка крови вследствие массивной кровопотери в родах. Альбумин, коллоидные кровезаменители не применяются вообще, и основными плазмозаменителями являются модифицированная АП, 10% раствор глюкозы, изотонический раствор натрия хлорида.

7. Дополнительные процедуры. В случаях инструментальной ревизии матки или вакуум-аспирации содержимого полости матки в последующие дни для ускорения инволюции и дополнительного опорожнения от токсичного содержимого к комплексной терапии подключаются 3–5 ежедневных сеансов низкоинтенсивного лазерного облучения на область наружного зева шейки матки. Это безопаснее, чем меры, предлагаемые другими авторами (однократное, или постоянное промывание растворами антисептиков полости матки, внутрисполостное облучение лучами лазера, назначение антибиотиков и введение дренажа) [20, 48, 52].

8. Особые случаи применения ЭТ. При сочетанных проявлениях СЭИ, ССВО и острого респираторного дистресс-синдрома на фоне тяжелого гестоза родильницам выполняется продленная вено-венозная гемочувствительная (3 наблюдения — операции выполнены выездной бригадой Центра экстракорпоральной гемокоррекции Санкт-Петербурга).

С началом выполнения сеансов ЭТ у всех больных отмечался хороший общеклинический эффект с быстрым купированием клинических проявлений заболевания, с восстановлением нарушенных функций жизненно важных органов, с нормализацией показателей белкового гомеостаза, с противоанемическим, иммунокорригирующим эффектами. Суммарные дозы медикаментозных средств, в том числе антибактериальных, и средний койко-день были на 25–30% меньше, чем при традиционном лечении. Осложнения при ЭТ встречались в 1,9%, что существенно ниже показателей, приводимых в литературе (5–28%) [53, 54]. Подчеркнем, что самые тяжелые рикошетные реакции наблюдали в начале работы кабинета, когда ЭТ подключали или слишком рано (2 случая кровотечений из неушитых сосудов), или с большим запозданием, на фоне клинически выраженного эндомиометрита, проявлений перитонита после кесарева сечения (ознобы, пирогенные реакции).

Матка в силу функциональных особенностей хорошо дренирована наружу, в брюшную полость, через развитую кровеносную и лимфатическую сеть. Поэтому при наличии в учреждении эфферентной службы вопрос о выполнении гистерэктомии у больных с тяжелыми проявлениями ССВО после родов и абортотомии может ставиться лишь при сопутствующей органической патологии со стороны органа (разрыв, перфорация матки, миома матки с нарушением питания миоматозного узла, рак матки, несостоятельность шва на матке после кесарева сечения). Попутно отметим, что мы имеем опыт успешного лечения больной с ушитым полным разрывом матки в родах, при котором рекомендуют гистерэктомию [55]. Еще в одном случае у беременной после миомэктомии по поводу некроза атипично расположенных узлов удалось с помощью ЭТ купировать тяжелые проявления СЭИ, ССВО и органные дисфункции с последующим рождением доношенного и здорового ребенка [56].

В целом выжидательно-активная акушерско-гинекологическая тактика в сочетании с ранним избирательным назначением простой и безопасной среднеобъемной ЭТ способствует выздоровлению даже безнадежных (при применении только традиционной терапии) больных с сохранением у них детородного органа [57, 58].

Также оказалось, что применение со 2–3-го дня после родов 3 ежедневных сеансов малообъемного ПА (плазмозексузия 10–15% от ОЦП за сеанс) и фотомодификации крови у 912 родильниц с начальными и нетяжелыми проявлениями ССВО является надежной мерой профилактики ГСО. Всего за 1998–2004 гг. в учреждении были родоразрешены 25 700 женщин, из них 1286 (5,0%) получали лечебный и профилактический курсы ЭТ. При этом у больных с ССВО, получавших курс лечения в кабинете детоксикации, случаев ухудшения течения болезни (и пос-

ле выписки домой), потребности в переводе в специализированные стационары (исключение — 3 больные с острым респираторным дистресс-синдромом) и в удалении матки как очага инфекции не было ни разу. Также не было в учреждении материнской смертности от сепсиса. Регистрация ГСО после выписки родильниц из стационара в среднем за эти годы составила 1,8 на 1000 родов (в 4,5 раза ниже, чем в среднем по Санкт-Петербургу) и отмечалась у женщин, которые не получали курса ЭТ [43, 59].

Таким образом, все три представленные модели (центр гравитационной хирургии крови, выездная бригада и кабинет ЭТ) лечения больных с ССВО после родов и абортотомии дают более прогрессивные результаты, чем применение одной традиционной терапии. Но оптимальным является третий вариант, разработанный в Санкт-Петербурге. Немаловажно и то, что все процедуры в кабинете осуществляются на недорогом отечественном оборудовании, малыми силами (один врач, две медсестры) и практически не используются небезопасные донорская СЗП, альбумин и синтетические коллоидные растворы.

Эфферентная служба позволяет на современном уровне лечить не только послеродовых и послеабортных больных, но и беременных (с гестозом, гепатозом и проч.), а также проводить программы аутодонорства для акушерских и гинекологических больных. Все это способствует существенному улучшению качества медицинской помощи и показателей акушерского стационара (материнская и перинатальная заболеваемость и смертность, работа койки, расходование лекарств, донорской крови и проч.), что отмечают и другие авторы [60, 61]. С сожалением приходится констатировать, что в Санкт-Петербурге наш опыт игнорируется и ничего не делается для внедрения ценнейших методик в практику родо-вспомогательной службы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bone R.C., Balk R.A., Cerra F.B. et al. American College of Chest Physicians / Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis // Crit. Care Med.— 1992.— Vol. 20, № 6.— P. 864–874.
2. Гельфанд Е.Б., Гологорский В.А., Гельфанд Б.Р. Абдоминальный сепсис: интегральная оценка тяжести состояния больных и полиорганной дисфункции // Анест. и реаниматол.— 2000.— № 3.— С. 33.
3. Серов В.Н., Бурдули Г.М., Мананникова О.В. Материнская смертность от абортотомии и пути ее профилактики // Планирование семьи.— 1994.— № 3.— С. 3–5.
4. Капранова Л.В. Оптимизация неспецифической профилактики гнойно-воспалительных инфекций в родильных стационарах: Автореф. дисс... канд. мед. наук.— М., 1997.— 22 с.
5. Шаклеин А.В., Кулешов В.М., Бгатова Н.П. и др. Преимущества эфферентных методов терапии в профилактике послеабортных осложнений у пациенток с неразвивающейся беременностью // Эфферентная терапия.— Т. 9, № 3.— С. 44–49.
6. Стрижаков А.Н., Лебедев В.А. Кесарево сечение в современном акушерстве.— М., 1998.— 304 с.
7. Краснопольский В.И., Логутова Л.С. Альтернативное родоразрешение при наличии относительных показаний к кесареву сечению // Журн. акушерства и женских болезней.— 2000.— Т. XLIX, Вып. 1.— С. 88–94.

8. Егоричева С.Д., Авчинников А.В., Мокроусов И.В. и др. Внутрибольничные инфекции в родовспомогательных учреждениях: этиология, эпидемиология и профилактика (обзор).— Эфферентная терапия.— 2005.— Т. 11, № 1.— С. 63–69.
9. Клизуненко Е.Н., Васильченко С.Л., Чумаченко Н.Г. и др. Применение эфферентных методов детоксикации организма в комплексной терапии осложненных гнойно-воспалительных заболеваний женской половой сферы // Медико-социальные проблемы семьи. Спецвыпуск к международной науч.-практ. конф. «Экстракорпоральные методы гемокоррекции в акушерстве, гинекологии и неонатологии».— Донецк, 2004.— Т. 9, № 1.— С. 140–145.
10. Балакишина Н.Г., Кох Л.И. Ведение послеродовых септических осложнений // Актуальные проблемы акушерства, гинекологии и перинатологии: Мат. 3-го Росс. науч. форума.— М., 2001.— С. 26–27.
11. Krohn M.A., Germain M., Mluleman K., Hickok D. Prior pregnancy outcome and the risk of intraamniotic infection in the following pregnancy // Amer. J. Obstet. Gynec.— 1998.— Vol. 178, № 2.— P. 381–385.
12. Репина М.А. Преэклампсия и материнская смертность.— СПб., 2005.— 208 с.
13. Мокроусов И.В., Щербо А.П., Авчинников А.В. и др. Анализ заболеваемости внутрибольничными инфекциями и качество санитарно-противоэпидемических мероприятий в родовспомогательных учреждениях Смоленской области // Эфферентная терапия.— 2002.— Т. 8, № 4.— С. 65–69.
14. Лукач В.Н. Акушерско-гинекологический сепсис: оценка тяжести состояния и интенсивная терапия // Вестн. интенс. тер.— 2000.— № 4.— С. 34–38.
15. Черняков В.Л., Щербакова Е.О., Щербаков В.А. Особенности лечения беременных с инфицированным абортотом и пиелонефритом, осложненным острой почечной недостаточностью // Акуш. и гин.— 1985.— № 5.— С. 52–53.
16. Dumitru I., Vasilescu M. Semnificatia clinico-terapeutica a insuficientelor viscerale acute in patologia obstetricalaseptica // Obstet si Ginec.— 1979.— Vol. 27, № 1.— P. 53–60.
17. Слепых А.С., Кофман Б.Л., Баскаков В.П. Острая почечная недостаточность в акушерско-гинекологической практике.— Л., 1977.— 176 с.
18. Пророкова В.К., Аккерман Л.И. Некоторые вопросы лечения больных с акушерской патологией, страдающих острой почечной недостаточностью // Акуш. и гин.— 1970.— № 10.— С. 76–79.
19. Грищенко В.И., Воронцов Ю.М., Резников В.А. Некоторые аспекты современного лечения послеабортного сепсиса // Акуш. и гин.— 1983.— № 6.— С. 21–23.
20. Цвелев Ю.В., Беженарь В.Ф., Бурлев И.В. Ургентная гинекология.— СПб., 2004.— 384 с.
21. Гирш А.О., Долгих В.Т., Мороз В.В. и др. Комбинированная детоксикация у больных с разлитым гнойным перитонитом, протекающим на фоне сахарного диабета // Эфферентная терапия.— 2004.— Т. 10, № 1.— С. 13–16.
22. Rogiers P., Zhang H., Smail N. et al. High volume hemofiltration improves hemodynamics in experimental endotoxic shock // Int. Care Med.— 1996.— Vol. 22.— P. 396.
23. Букин В.Е. Экстракорпоральная гемокоррекция гомеостаза при полиорганной недостаточности в акушерстве // Медико-социальные проблемы семьи. Спец. выпуск к международной науч.-практ. конф. «Экстракорпоральные методы гемокоррекции в акушерстве, гинекологии и неонатологии».— Донецк, 2004.— Т. 9, № 1.— 2004.— С. 34–40.
24. Schmidt J., Mann S., Mohr V.D. et al. Plasmapheresis combined with continuous venovenous hemofiltration in surgical patients with sepsis // Int. Care Med.— 2000.— Vol. 26.— P. 532–537.
25. Busund R., Koukline V., Utrobin U., Nedashkovsky E. Plasmapheresis in severe sepsis and septic shock: a prospective, randomised, controlled trial // Int. Care Med.— 2002.— Vol. 28, № 10.— P. 1434–1439.
26. Мусселиус С.Г. Детоксикация при острой почечной недостаточности (ОПН) // Тр. 12-й конф. Московского общества гемафереза.— М., 2004.— С. 39.
27. Кирковский В.В. Детоксикационная терапия при перитоните.— Минск, 1997.— 200 с.
28. Салашный Г.И. Гемосорбция в комплексной терапии септического шока, осложненного начальными проявлениями острой почечной недостаточности // Тр. 12-й конф. Московского общества гемафереза.— М., 2004.— С. 52.
29. Чаленко В.В., Редько А.А., Андожская И.В., Пастухова Н.К. Флуокоррекция.— СПб., 2002.— 586 с.
30. Hjorth V., Stenlund G. Plasmapheresis as part of treatment for septic shock // Scand. J. Infect. Dis.— 2000.— Vol. 32, № 5.— P. 511–514.
31. Воинов В.А. Эфферентная терапия. Мембранный плазмаферез.— СПб.: Эскулап, 2002.— 272 с.
32. Дюгеев А.Н., Фомин М.Д., Канишина Л.А., Саталкин А.А. Плазмаферез в комплексной терапии акушерского сепсиса и септического шока // Вестн. акушера-гинеколога.— 1996.— № 3.— С. 3–6.
33. Кулаков В.И., Серов В.Н., Абубакирова А.М. и др. Принципы инфузионно-трансфузионной терапии в экстракорпоральной детоксикации при сепсисе и септическом шоке в акушерстве: Метод. реком. № 2001/11.— М., 2001.— 22 с.
34. Ререкин И.А., Ступина Т.В. Эфферентные методы лечения в клинике ургентной гинекологической патологии // Мат. 3-го Росс. науч. форума «Актуальные проблемы акушерства, гинекологии и перинатологии».— М., 2001.— С. 185.
35. Канишина Л.Г., Саталкин А.А. Принципы интенсивной терапии акушерского сепсиса и септического шока // Медико-социальные проблемы семьи. Спецвыпуск к межд. науч.-практ. конф. «Экстракорпоральные

- методы гемокоррекции в акушерстве, гинекологии и перинатологии».— Донецк, 2004.— Т. 9, № 1.— С. 70–73.
36. *Васильева З.В.* Острая почечная недостаточность и беременность // Акуш. и гин.— 1969.— № 11.— С. 65–67.
 37. *Чаленко В.В.* Классификация острых нарушений функции органов и систем при синдроме полиорганной недостаточности // Анест. и реаниматол.— 1998.— № 2.— С. 25–29.
 38. *Городецкий В.М., Шулушко Е.М., Галстян Г.М.* Реанимация в гематологической клинике — насущная необходимость // Тер. арх.— 2002.— № 7.— С. 5–11.
 39. *Ветров В.В.* Функциональное состояние почек у женщин, перенесших бактериально-токсический шок в гестационном периоде // Гнойно-септическая инфекция в акушерско-гинекологической практике.— Л., 1983.— С. 41–47.
 40. *Довлатян А.А., Журавлев А.В., Шипкова Т.И. и др.* Экстракорпоральная детоксикация в комплексной терапии острого гнойного пиелонефрита беременных // Акуш. и гин.— 1996.— № 2.— С. 27–30.
 41. *Неймарк А.И.* Эфферентные методы в лечении урологических заболеваний.— Н. Новгород, 2000.— 168 с.
 42. *Неймарк И.И., Овчинников В.А.* Плазмаферез в комплексной предоперационной подготовке больных с деструктивным холециститом, осложненным механической желтухой // Эфферентная терапия.— 1998.— Т. 4, № 1.— С. 25–29.
 43. *Ветров В.В., Барышев Б.А.* Эфферентная терапия и аутодонорство в гинекологии.— СПб., 2005.— 174 с.
 44. *Пинегин Б.В., Андропова Т.М., Карсонова М.И., Хаитов Р.М.* Современные представления об иммунопрофилактике и иммунотерапии хирургических инфекций // Анест. и реаниматол.— 1999.— № 3.— С. 61–67.
 45. *Астахов В.А., Хачатурова А., Ерошкина Т.Д. и др.* Влияние раннего энтерального питания на уровень эндотоксической интоксикации у больных, оперированных на прямой кишке // Вестн. интенс. тер.— 2002.— № 2.— С. 63–66.
 46. *Ланцев Е.А., Смирнов А.А.* Анестезия и аналгезия при кесаревом сечении.— Л., 1991.— 114 с.
 47. *Ветров В.В.* Эфферентная терапия и аутодонорство в акушерском стационаре.— СПб., 2003.— 164 с.
 48. *Краснопольский В.И., Радзинский В.Е., Логутова Л.С. и др.* Кесарево сечение.— 2-е изд., перераб. и доп.— М., 1997.— 285 с.
 49. *Костюченко А.Л., Бельских А.Н., Тулунов А.Н.* Интенсивная терапия послеоперационной раневой инфекции и сепсиса.— СПб., 2000.— 448 с.
 50. *Воробьев А.И., Городецкий В.М., Шулушко Е.М., Васильев С.В.* Острая массивная кровопотеря.— М., 2001.— 176 с.
 51. *Кулаков В.И., Серов В.Н., Абубакирова А.М., Федорова Т.А.* Интенсивная терапия в акушерстве и гинекологии (эфферентные методы).— М., 1998.— 206 с.
 52. *Балтуцкая О.И.* Применение внутриматочной гелий-неоновой лазеротерапии в комплексном лечении пациенток с воспалительными заболеваниями эндометрия: Автореф. дисс.... канд. мед. наук.— М., 2000.
 53. *Марчак А.А.* Клиническая эффективность аппаратного плазмафереза в комплексной терапии у резус-сенсибилизированных беременных: Автореф. дисс.... канд. мед. наук.— СПб., 1994.
 54. *Макацария А.Д., Мищенко А.Л., Бицадзе В.О., Маров С.В.* Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови в акушерской практике.— М., 2002.— 496 с.
 55. *Абрамченко В.В.* Акушерские операции.— СПб., 2005.— 640 с.
 56. *Ветров В.В., Лукин В.А.* Роль эфферентной терапии в сохранении репродуктивной функции у женщин с инфекционными осложнениями после операций в гестационном периоде // Эфферентная терапия.— 2001.— Т. 7, № 3.— С. 7–10.
 57. *Ветров В.В., Лукина Е.Л., Суслопаров Л.А. и др.* Случай успешного лечения экламптической комы с использованием эфферентной терапии // Акуш. и гин.— 2000.— № 3.— С. 45–46.
 58. *Ветров В.В.* Роль эфферентной терапии в купировании острого респираторного дистресс-синдрома, развившегося вследствие аспирации желудочного содержимого при кесаревом сечении // Нерешенные вопросы перинатальной патологии: Мат. Всеросс. науч.-практ. конф.— Нижневартовск.— С. 165–167.
 59. *Ветров В., Лукина Е.Л., Долженкова Н.Л. и др.* Эфферентная терапия в акушерском стационаре (шестилетний опыт работы) // Эфферентная терапия.— 2005.— Т. 11, № 2.— С. 53–59.
 60. *Роговая О.Н.* Клинические эффекты применения экстракорпоральных методов в комплексном лечении гнойно-воспалительных осложнений в акушерстве // Медико-социальные проблемы семьи. Спецвыпуск к международной науч.-практ. конф. «Экстракорпоральные методы гемокоррекции в акушерстве, гинекологии и неонатологии».— Донецк, 2004.— Т. 9, № 2.— С. 14–20.
 61. *Черных С.В.* Роль лечебного плазмафереза при оказании неотложной помощи в акушерской практике // Медико-социальные проблемы семьи. Спецвыпуск к международной науч.-практ. конф. «Экстракорпоральные методы гемокоррекции в акушерстве, гинекологии и неонатологии».— Донецк, 2004.— Т. 9, № 2.— С. 7–13.

Поступила в редакцию 23.12.2005 г.
Рецензент *М.А.Репина.*

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК 54-414:611.34

ОЦЕНКА НАСЫЩЕНИЯ ОБРАЗЦОВ ЭНТЕРОСОРБЕНТОВ ХИМИЧЕСКИМИ СВЯЗЯМИ И ИХ ПОГЛОТИТЕЛЬНЫЕ СВОЙСТВА

*А.К.Мартынов, В.И.Сергиенко, А.В.Соломенников, Н.А.Арсениев, А.Г.Горайнов, Н.Г.Сенина,
Г.А.Бабенко*

НИИ Физико-химической медицины, Москва; Санкт-Петербургская медицинская академия
последипломного образования, Россия

ASSESSMENT OF SATURATION OF SAMPLES OF ENTEROSORBENTS WITH CHEMICAL LINKS AND THEIR ABSORBING PROPERTIES

*A.K.Martynov, V.I.Serghienko, A.V.Solomennikov, N.A.Arsenjev, A.G.Goryanov, N.G.Senina,
G.A.Babenko*

Scientific research institute of Physicochemical medicine, Moscow; St.-Petersburg medical academy
of postgraduate studies, Russia

© Коллектив авторов, 2006 г.

Исходя из данных, полученных при инфракрасной спектроскопии и стендовых опытах, авторы делают вывод, что важным фактором взаимодействия энтеросорбентов и поликомпонентной биологической среды является создание на разделе двух фаз поверхностного слоя липидов. Этот процесс является универсальным для всех энтеросорбентов и, в первую очередь, зависит от межмолекулярных взаимодействий внутри биологической жидкости. Наличие на поверхности диссоциирующих в водной среде «группировок» в определенной мере препятствует этому процессу. Слабо диссоциирующие и недиссоциирующие группы не влияют на связывание липидов, но существенно повышают гидратационную способность препаратов. Процесс гидратации сорбента не является альтернативным поглощению липидов, а идет параллельно. В процессе гидратации происходит не только связывание воды на поверхности образцов, но и включение жидкости в межламинарное пространство, отличающееся по своим физико-химическим свойствам от окружающего раствора.

On the basis of data obtained in infra-red spectrometry and testbench experiments the authors conclude that an important factor of interaction of enterosorbents and polycomponent biological medium is formation of two surface layers of lipids on separation of two phases. This process is universal for all enterosorbents and first of all depends on intermolecular interactions in the biological fluid. The presence on the surface of groupings dissociating in aqueous medium interferes with this process to a certain extent. Weakly dissociating and non-dissociating groups do not influence linkage of lipids but considerably increase hydration capacity of drugs. The process of sorbent hydration is not an alternative to absorption of lipids but occurs concurrently. During hydration there is noted not only binding of water on the surface of samples but also incorporation of fluid in the interlaminar space different from the surrounding solution according to their physicochemical properties.

ВВЕДЕНИЕ

Создание новых сорбентов медицинского назначения во многом сопряжено с выявлением в их структуре различных активных «группировок» и их влиянием на связывание тех или иных компонентов биологических жидкостей. На основе полученных данных путем придания сорбентам заданных свойств, в том числе и в результате насыщения/обеднения специфическими

химическими связями, возможно достижение более высокой эффективности элиминации токсинов и меньшей степени травматизации функциональных структур живой ткани [1]. Исследование функциональных групп уже известных сорбентов позволяет уточнить механизм их взаимодействия с отдельными компонентами биологических жидкостей и определить особенности сорбционного действия конкретных препаратов [2].

В настоящей работе сделана попытка установить зависимость между поглощением из биологической среды отдельных компонентов и насыщенностью энтеросорбентов химическими связями, выявляемыми при инфракрасной (ИК) спектрофотометрии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В основе метода ИК-спектрофотометрии лежит явление резонансного поглощения электромагнитных волн в инфракрасном диапазоне [3–6]. Подготовка образцов для исследования осуществлялась по следующей методике. Брели 5 мг исследуемого образца и смешивали с 800 мг калия бромида, после чего смесь помещали в шаровую мельницу на 2 мин. Полученный порошок, состоящий из смеси исследуемого вещества и калия бромида, помещали в пресс-форму для таблетирования под давлением 200 кг/см³. Полученные «таблетки» помещали на экран прибора.

Инфракрасные спектры полученных образцов регистрировались в режиме пропускания на Фурье-спектрометре «Vertex» фирмы «Bruker». Разрешение составляло 4 см⁻¹, количество сканов — 50. Для удобства проведения сравнительного анализа спектры всех образцов снимались в одном режиме. Были исследованы образцы активированного угля (АУ), лигносорба (ЛС), полисорба (ПС), хитозана — препарата хизитэл (ХТ), микрокристаллической целлюлозы (МКЦ) [2, 7].

Отдельно в стендовых исследованиях навеску каждого сорбента (0,1; 0,2 и 0,3 г) помещали в мерную пробирку и фиксировали общую массу пробирки и сорбента. Затем в пробирку добавляли 10 мл дистиллированной воды, перемешивали и давали отстояться в течение 2 ч. После этого осуществляли центрифугирование в течение 15 мин при 3000 оборотах ротора в 1 минуту. После центрифугирования надосадок сливали, фиксировали массу пробирки с осадком и вычисляли массу влажного сорбента. К полученному осадку, содержащему гидратированный сорбент, добавляли 10 мл сыворотки крови, которая была выбрана в качестве варианта биологической среды, затем тщательно перемешивали стеклянной палочкой образовавшуюся смесь. Пробирку помещали на водяную баню, инкубировали при температуре 37° С в течение 3 ч, постоянно перемешивая. По окончании инкубации пробирку помещали в центрифугу и отделяли сыворотку путем центрифугирования со скоростью 3000 об/мин в течение 15 мин. Надосадок сливали в отдельную пробирку для последующих биохимических исследований. Далее проводили соответствующие биохимические исследования.

Контрольные определения (исходная проба) выполняли 2 раза. Полученные результаты после

инкубации с сорбентами соотносили с данными контрольных измерений (исходными).

Биохимические исследования включали в себя определение в исходной пробе и основном растворе после инкубации содержания общего белка, глюкозы, холестерина, триглицеридов, билирубина, мочевины, креатинина, мочевой кислоты, калия, кальция, натрия, фосфора. Исследования осуществляли на полифункциональном биохимическом анализаторе по стандартным методикам. Динамику изменения концентрации определяемых веществ выражали в процентном отношении к исходным показателям, рассчитывая среднюю величину на 0,1 г навески.

Эти результаты легли в основу создания исходной матрицы для последующего определения коэффициентов линейной корреляции между различными величинами.

Статистическую обработку с определением линейных коэффициентов корреляции осуществляли на ПК с применением пакета программ «Excel».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исходя из данных литературы [3–6], в определяемом диапазоне длин волн ИК-спектра можно выделить определенные зоны поглощения, характерные для некоторых химических связей. Так, в диапазоне 3500–3250 см⁻¹ фиксируются пики (1-я группа) характерные для движения гидроксильных групп (-ОН-), на длинах волн 3250–1650 см⁻¹ (2-я группа) активно резонируют молекулы адсорбированной воды. В более коротком диапазоне длин волн 1650–1600 см⁻¹ проявляют себя химические связи амидных групп и их производные (3-я группа). Еще более низкое значение длин волн поглощения (4-я группа) в диапазоне 1600–1500 см⁻¹ характерно для колебаний двойных углеродных связей (C=C) бензольного кольца. Для таких химических связей в молекулах, как углерод-водородная связь (-CH₂ и СН-), характерно избирательное поглощение (как деформационное, так и колебательное) в интервале 1500–1200 см⁻¹ (5-я группа).

Приблизительно в диапазоне 1200–1000 см⁻¹ наиболее активно резонируют с ИК-излучением «кислородные мостики» (химические связи типа -С-О-С-) выделенные нами в шестую группу пиков поглощения.

В области 1000–500 см⁻¹ проявляют себя деформационные колебания связей О-Н⁺ и С-Н⁺, валентные колебания С-О и С-С (7-я группа).

В самом низкочастотном диапазоне длин волн — 500 см⁻¹ и ниже (8-я группа пиков) — наибольшей избирательной поглощающей активностью обладают двойные связи кислорода (типа С=О) [3].

Таким образом, предложенная методика исследования, выполняемая с одинаковым количеством вещества и осуществляемая по идентичной схеме, могла предположительно выявить насыщенность определяемого вещества теми или иными химическими связями, а также сопоставить их количество в относительных единицах в сравниваемых образцах. Помимо явных пиковых значений для исследуемых образцов сорбентов ввиду их гетерогенности, в выделенных диапазонах различных групп связей суммировали значения экстинкций на заданных длинах волн ИК-спектра для каждого образца, что, вероятно, могло более точно характеризовать наличие тех или иных группировок.

Как свидетельствуют полученные данные, в диапазоне длин волн $5000\text{--}3500\text{ см}^{-1}$ ни один из сравниваемых сорбентов не проявлял своей поглотительной активности. Первые минимальные изменения характера кривой записи поглощения ИК-излучения для образцов сорбентов начинались приблизительно с длины волны, соответствующей 3750 см^{-1} , достигали своих максимальных значений в диапазоне до 3200 см^{-1} (первая группа пиков) и далее вновь снижались (рисунки).

Пиковые значения для различных сорбентов фиксировались на несколько отличающихся длинах волн, а для некоторых образцов не являлись единичными. Так, наиболее гетерогенный характер в этом диапазоне имела кривая записи ИК-спектра ХТ и МКЦ (по 3 пика), два пиковых значений имел сорбент ЛС и по одному — АУ и ПС. Суммарно значения экстинкций на этих длинах волн для сравниваемых сорбентов составили по возрастающей: АУ — 1,00 усл. ед., ПС — 1,96 усл. ед., МКЦ — 5,75 усл. ед., ЛС — 7,78 усл. ед., ХТ — 8,41 усл. ед.

В следующем выделенном диапазоне $3000\text{--}1650\text{ см}^{-1}$, где фиксируются на ИК-спектре

молекулы адсорбированной воды, наибольшую активность проявлял сорбент ХТ (3 пика максимумов и сумма $(E) = 2,50$ усл. ед.). На втором месте по этим показателям оказался сорбент ЛС (3 пика и $E = 1,80$ усл. ед.), на третьем — МКЦ (соответственно 2 пика и $E = 1,58$ усл. ед.). От «лидеров» существенно отставали образцы АУ и, особенно, ПС, имевшие соответственно 0 и один пик и $E = 1,16$ усл. ед. и $0,18$ усл. ед. Эти величины характеризовали особенности 2-й группы пиков.

3-я группа пиков рассматривалась в диапазоне $1650\text{--}1600\text{ см}^{-1}$, предположительно отражающем содержание в образце амидных групп и их производных. В этом диапазоне длин волн интенсивность поглощения наиболее высокой оказалась у ХТ ($E = 1,03$ усл. ед.). Следующим в ряду сравниваемых образцов, как и в предыдущем случае, оказался ЛС ($E = 0,91$ усл. ед.). Далее следовали по убыванию АУ ($E = 0,42$ усл. ед.), ПС ($E = 0,153$ усл. ед.) и МКЦ ($E = 0,09$ усл. ед.). Как указывалось выше, значение длин волн поглощения в диапазоне $1600\text{--}1500\text{ см}^{-1}$ характерно для колебаний двойных углеродных связей ($C=C$) бензольного кольца. В этом диапазоне по суммарной величине E ($E = 0,92$ усл. ед.) и количеству пиков (2) наиболее выделялся ЛС. Далее следовали ХТ ($E = 0,79$ усл. ед. и 1 пик), АУ ($E = 0,40$ усл. ед. и 1 пик), МКЦ ($E = 0,31$ усл. ед. и отсутствие пиков) и ПС ($E = 0,071$ усл. ед. и отсутствие пиков).

В интервале $1500\text{--}1200\text{ см}^{-1}$ наиболее значимыми величинами поглощения характеризовались ХТ, ЛС и МКЦ ($E = 3,64$ усл. ед., $3,58$ усл. ед. и $3,22$ усл. ед., пики — 4, 5 и 5 соответственно). ПС и АУ им существенно уступали в этом диапазоне ($E = 1,60$ усл. ед. и $1,22$ усл. ед., пики — 0 и 0 соответственно). Приблизительно в диапазоне $1200\text{--}1000\text{ см}^{-1}$ наиболее активно резонируют с ИК-излучением «кислородные мостики» типа $-C-O-C-$, которыми, согласно полученным результатам, из сравниваемых образцов наиболее

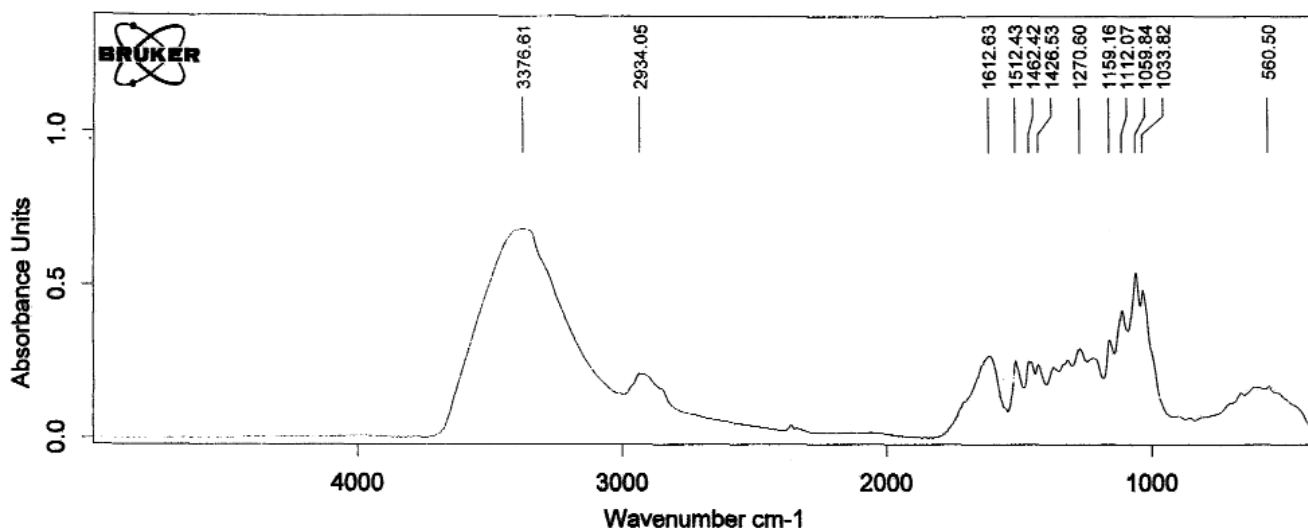


Рисунок. Кривая записи инфракрасного спектра энтеросорбента лигносорб.

богат ХТ ($E = 9,79$ усл. ед. и 3 пика), немного уступал ему в этом диапазоне ПС ($E = 9,28$ усл. ед. и 1 пик). Ниже, но близкими между собой были аналогичные показатели МКЦ ($E = 7,00$ усл. ед. и 5 пиков) и ЛС ($E = 6,17$ усл. ед. и 3 пика). Существенно уступал всем образцам в интенсивности поглощения ИК-излучения в этом диапазоне АУ ($E = 1,78$ и один пик). На длинах волн $1000\text{--}500\text{ см}^{-1}$ по интенсивности поглощения продолжал лидировать ХТ ($E = 4,36$ усл. ед. и 2 пика). Далее следовали со значимым отставанием МКЦ ($E = 2,32$ усл. ед. и 3 пика), ЛС ($E = 1,73$ усл. ед. и 2 пика), ПС ($E = 1,66$ усл. ед. и 1 пик) и АУ ($E = 0,85$ усл. ед. и отсутствие пиков).

В наиболее коротковолновой части спектра (от 500 см^{-1} и менее) (что, вероятнее всего, отражает содержание двойных связей кислорода типа $\text{C}=\text{O}$), относительно высокую поглотительную активность проявлял ПС ($E = 1,33$ усл. ед. и 1 пик), ХТ в этой области соответствовали $E = 1,16$ усл. ед. и 1 пик максимальных значений, ЛС и МКЦ соответственно $E = 0,41$ усл. ед. и один пик и $E = 0,3$ усл. ед. и один пик. Минимальная суммарная площадь в этом диапазоне длин волн ИК-спектра наблюдалась у АУ: $E = 0,051$ усл. ед. при отсутствии пиков. Используемая методика не позволяет определять и рассчитывать абсолютные значения выявляемых путем ИК-спектрофотометрии активные группы, поэтому сопоставление определяемых параметров сорбентов осуществлялось в относительных единицах. Поскольку известно [3], что ИК-спектр активированных углей не имеет ярко выраженных полос поглощения и состоит из углеродных связей, слабо проявляющихся в ИК-спектре поглощения, для сравнительной оценки представленных сорбентов по наличию тех или иных определяемых методикой внутренних химических связей соотносили сумму экстинкций на выбранных длинах волн диапазона и показателей этого сорбента (табл. 1).

Таким образом, нам удалось получить общее представление о сравнительной насыщенности различными химическими связями сравниваемых образцов энтеросорбентов в относительных единицах, которые при последующем анализе получили название сравнительных коэффициентов насыщенности образцов той или иной группой химических связей.

Из табл. 1 видно, что представленные и исследованные образцы энтеросорбентов имеют значительные различия по насыщенности различными химическими «группировками», определяемыми по поглощению в ИК-спектре. Эти данные позволили нам в дальнейшем, при оценке связывающей способности образцов энтеросорбентов по отношению к веществам, содержащимся в нативной сыворотке, отразить их влияние на поглощение тех или иных веществ. Для решения этой задачи рассчитывали коэффициент линейной корреляции (ККр) между коэффициентом насыщенности сорбента той или иной химической связью и степенью его поглощения из контрольного раствора. Рассчитанные ККр представлены в табл. 2, 3.

Как свидетельствуют приведенные результаты, наиболее часто активно влияло на изменения концентрации тестовых веществ в основном растворе содержание в образцах таких связей, как NH_2 -группировки и их производные, $\text{C}=\text{C}$ связь бензольного кольца и «группировки» со связью типа $=\text{O}$. Первые две по влиянию на связывание тестовых веществ практически полностью совпадали, в то время как связывающие свойства «группировки» со связью типа $=\text{O}$ существенно отличались от них. Относительно низкая активность установлена для группировок OH , SH , CO и CS . Промежуточное положение между ними занимали зоны фиксации гидроксильных «группировок», адсорбированной воды, связей CH_2 , $-\text{CH}-$ и $-\text{C}-\text{O}-\text{C}-$, при этом первые три по

Таблица 1

Величина суммарной экстинкции в соответствующем диапазоне длин волн инфракрасного спектра, отнесенная к суммарной активности активированного угля

Диапазон длин волн, см^{-1}	АПУ	ЛС	ПС	ХТ	МКЦ	Вид химической связи
5000–3500	0	0	0	0	0	
3500–3200	1	7,78	1,96	8,41	5,75	-ОН-
3000–1650	1	1,55	0,155	2,16	1,36	Адсорбированная H_2O
1650–1600	1	2,17	0,36	2,45	0,21	NH_2 -группы и их производные
1600–1500	1	2,30	0,18	1,98	0,78	$\text{C}=\text{C}$ -связь бензольного кольца
1500–1200	1	2,93	1,31	2,98	2,64	CH_2 - и CH -группы
1200–1000	1	3,47	5,21	5,50	3,93	$-\text{C}-\text{O}-\text{C}-$ и колебания бензольного кольца
1000–500	1	2,03	1,95	5,13	2,73	Деформационные колебания OH - и SH -связей, валентные колебания $\text{C}-\text{O}$ и $\text{C}-\text{C}$
500 и ниже	1	8,04	26,1	22,7	5,88	Связь типа $\text{C}=\text{O}$

Таблица 2

Коэффициенты корреляции между наличием группировок, выявляемых методом инфракрасной спектроскопии, в низкочастотной зоне и сорбцией тестовых веществ (конечный процент в основном растворе)

Показатель	Гидроксильная группировка (-ОН)	Адсорбированная вода	NH-группировка и ее производные	C=C-связь бензольного кольца	-СН-, СН ₂ -связи
Влажный объем сорбента	-0,07	-0,25	-0,13	-0,30	0,02
Общий белок	0,37	0,26	0,33	0,49	0,40
Сахар	-0,12	-0,20	-0,52	-0,34	-0,08
Билирубин	0,09	0,40	0,46	0,48	0,10
Холестерин	0,59	0,77	0,70	0,70	0,53
Триглицериды	0,18	0,52	0,60	0,55	0,15
Креатинин	0,37	0,07	0,13	0,003	0,27
Мочевина	-0,75	-0,69	-0,63	-0,73	-0,70
Мочевая кислота	0,30	0,25	0,23	0,35	0,26
Калий	-0,08	0,12	-0,07	0,12	-0,06
Натрий	0,39	0,44	0,39	0,56	0,36
Кальций	-0,03	-0,07	-0,44	-0,38	0,03
Фосфор	-0,08	-0,08	0,28	0,07	-0,16

Примечание. Здесь и в табл. 3: при расчете ККр брался конечный процент содержания вещества в сыворотке крови после инкубации, поэтому отрицательные значения указывают на препятствие росту концентрации (т. е. «группировки» способствуют поглощению), а положительные — на увеличение конечной концентрации (т. е. «группировки» препятствуют поглощению).

Шрифтом выделены значения, выходящие за пределы стандартного отклонения ($M = 0,0089$ и стандартное отклонение $0,329$).

Таблица 3

Коэффициенты корреляции между наличием группировок, выявляемых методом инфракрасной спектроскопии, в высокочастотной зоне и сорбцией тестовых веществ

Показатель	-C-O-C- группировки	ОН, СН, СО и СС группировки	Группировки со связью типа =О
Влажный объем сорбента	0,68	0,29	0,87
Общий белок	0,04	-0,05	-0,17
Сахар	-0,21	-0,26	-0,41
Билирубин	-0,26	0,004	-0,32
Холестерин	0,22	0,56	0,08
Триглицериды	0,12	0,22	-0,12
Креатинин	0,60	0,50	0,69
Мочевина	-0,38	-0,51	-0,154
Мочевая кислота	-0,06	0,01	-0,22
Калий	-0,57	-0,34	-0,78
Натрий	-0,24	-0,04	-0,54
Кальций	0,17	0,14	0,06
Фосфор	0,07	0,07	0,35

своим свойствам приближались к группировкам NH₂- и ее производным и C=C связью бензольного кольца, в то время как последняя — к группировкам со связью типа =О. Характеризуя отличительные функциональные свойства наиболее активных группировок следует отметить, что приблизительно одинаковую по ККр связывающую активность они проявляли лишь в отношении глюкозы. ККр для этого вещества и группировок NH₂- и ее производных, C=C связи бензольного кольца (3 и 4 зоны ИК-спектра) состав-

лял -0,52 и -0,34 и для группировок со связью типа =О (8 зона ИК-спектра) -0,41 (здесь и далее бралось максимальное значение ККр для одной из функциональных групп, входящих в эту группу). Их противоположные «интересы» значимо реализовались в содержании ионов натрия (ККр 3 и 4 зоны для натрия: 0,39; 0,56 и -0,54 соответственно). Вне зависимости друг от друга 1-я группа функциональных центров препятствовала связыванию на сорбенте холестерина и триглицеридов (ККр: 0,7 и 0,6 соответственно), белка

(ККр: 0,49), билирубина (ККр: 0,48), мочевой кислоты (ККр: 0,35), но снижала содержание в растворе кальция и мочевины (ККр: -0,44 и -0,73 соответственно). 2-я группа функциональных центров, включавшая группы -С-О-С- и группы со связью =О, активно препятствовала снижению содержания в поликомпонентном растворе креатинина и фосфора (ККр: 0,69 и 0,35), способствовала поглощению калия (ККр: -0,78) и натрия (ККр: -0,54), особенно активно усиливала гидратацию образцов (ККр: 0,87).

Таким образом, на основании определения и анализа особенностей поглощения ИК-спектров сравниваемых сорбентов в сопоставлении с их поглотительной способностью были выявлены две важные группы химических связей, содержание которых играет важную роль в проявлении связывающей способности сорбента по отношению к различным веществам. К 1-й группе следует отнести группировки NH₂- и ее производные и связи С=С бензольного кольца, а также «поддерживающие» их группировки -ОН, связи адсорбированной воды, активность группировок -СН и группировок СН₂ и ОН, СН, СО и СС. Из перечисления видно, что эти группировки включают в себя функциональные центры, способные к диссоциации в водной среде. Ко 2-й группе следует отнести группировки с =О связью и группировки -С-О-С-, признавая ведущую роль первой. Эти группировки, в отличие от предыдущих, не способны к диссоциации. Интересен тот факт, что механизм влияния на концентрацию таких чувствительных тестовых веществ к 1-й группе химических связей, как холестерин и триглицериды, связан с ограничением их проникновения на фоне увеличения насыщенности сорбента соответствующими центрами, в то время как нарастание содержания в образцах связей 2-й группы сопровождалось снижением концентрации в основном растворе веществ, чувствительных к этой группе.

В то же время объединение тестовых веществ по группам общности избирательной реакции на присутствие в образцах сорбентов тех или иных центров не выявляет у них общих характерных физико-химических свойств (например, по молекулярной массе, заряду, растворимости в воде

или липидах и т. д.). Этот факт, по нашему мнению, указывает на важность участия в изменении динамики концентрации тестовых веществ в основном растворе не только поверхностных свойств сорбентов, но и межмолекулярных взаимодействий тестовых веществ в поликомпонентных растворах на разделе двух фаз.

Данный тезис совпадает с известной полислойной теорией сорбции [1]. Согласно последней, фиксация на поверхности сорбента слоя одного по свойствам типа молекул ведет к определенной модификации связывающей способности пограничного слоя, тем самым создавая предпосылки для сорбции веществ другого класса, которые, в свою очередь, при фиксации создают новый слой с вновь меняющимися свойствами поверхностного слоя. Это явление может многократно повторяться, формируя на поверхности сорбента отдельные слои из сорбированных веществ, отличающихся друг от друга по составу. Понятно, что по мере удаления формирующихся слоев от поверхности сорбента влияние активных центров последнего будет снижаться, а аморфность укладки слоев — возрастать, все более и более подвергаясь воздействию межмолекулярных взаимоотношений основного раствора.

Таким образом, можно полагать, что важным фактором взаимодействия энтеросорбентов и поликомпонентной биологической среды является создание на разделе двух фаз поверхностного слоя липидов. Этот процесс является универсальным для всех оцененных сорбентов и в первую очередь зависит от межмолекулярных взаимодействий внутри биологической жидкости. Наличие на поверхности диссоциирующих группировок в определенной мере препятствует этому процессу. Слабо диссоциирующие и недиссоциирующие группировки не влияют на связывание липидов, но существенно повышают гидратацию препаратов. Процесс гидратации сорбента не является альтернативным поглощению липидов, а идет параллельно. В процессе гидратации происходит не только связывание воды на поверхности образцов, но и включение жидкости в межгранулярное пространство, отличающееся по своим физико-химическим свойствам от окружающего раствора.

ЛИТЕРАТУРА

1. Горчаков В.Д., Сергиенко В.И., Владимиров В.Г. Селективные гемосорбенты.— М.: Медицина, 1989.— 224 с.
2. Энтеросорбция / Под ред. Н.А.Белякова.— Л.: ЦСТ, 1991.— 336 с.
3. Дехант И. Инфракрасная спектроскопия полимеров.— М., 1976.
4. Збинден Р. Инфракрасная спектроскопия высокополимеров.— М.: Мир, 1966.— 355 с.
5. Кленкова Н.И. Структура и реакционная способность целлюлозы.— Л.: Наука, 1976.— 366 с.
6. Беллами Л. Инфракрасные спектры сложных молекул.— М., 1963
7. Беляков Н.А., Королькова С.В. Адсорбенты.— СПб.: СПбМАПО, 1997.— 80 с.

Поступила в редакцию 13.01.2006 г.
Рецензент Н.А.Беляков.

УДК 616.12-009.72:537.531

ГИПОКОАГУЛЯЦИОННЫЙ ЭФФЕКТ ЭЛЕКТРОМАГНИТНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ ТЕРАГЕРЦОВОГО ДИАПАЗОНА НА ЧАСТОТАХ МОЛЕКУЛЯРНОГО СПЕКТРА ОКСИДА АЗОТА У БОЛЬНЫХ СО СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ

С.С.Паршина, В.Ф.Киричук, Т.В.Головачева, Т.Н.Афанасьева, В.Д.Тупикин, А.П.Креницкий, А.В.Майбородин

Саратовский государственный медицинский университет, ОАО Центральный научно-исследовательский институт измерительной аппаратуры, г. Саратов, Россия

HYPOCOAGULANT EFFECT OF ELECTROMAGNETIC RADIATION OF TERAHERTZ RANGE AT FREQUENCIES OF MOLECULAR SPECTRUM OF NITRIC OXIDE IN PATIENTS WITH STABLE ANGINA PECTORIS

S.S.Parshina, V.F.Kirichuk, T.V.Golovacheva, T.N.Afnasjeva, V.D.Tupikin, A.P.Krenitsky, A.V.Mayborodin

Saratov state medical university, OAO Central scientific research institute of measuring equipment, Russia

© Коллектив авторов, 2006 г.

Впервые изучено влияние электромагнитного излучения терагерцового диапазона на частотах молекулярного спектра оксида азота (150,176–150,644 ГГц) на показатели гемокоагуляции у больных со стенокардией. Обнаружено положительное гипокоагуляционное действие изучаемого метода на прокоагулянтное звено системы гемостаза.

The influence of electromagnetic radiation of terahertz range at the frequencies of molecular spectrum of nitric oxide (150,176–150,644 GHz) on the indices of hemocoagulation in patients with angina pectoris was studied for the first time. Positive hypocoagulant effect of the method under discussion on the procoagulant link of the hemostasis system was found out.

ВВЕДЕНИЕ

Электромагнитное излучение нетепловой интенсивности миллиметрового диапазона (ЭМИ ММД), или излучение в диапазоне крайне высоких частот (КВЧ-излучение), включает в себя электромагнитные колебания с частотой от 3×10^{10} до 3×10^{11} Гц, что соответствует длинам волн от 1 до 10 мм [1]. ЭМИ ММД (КВЧ-терапия) применяется в кардиологии более 15 лет, и его терапевтические эффекты изучены достаточно хорошо [2, 3].

В 2001–2003 гг. в области взаимодействия ЭМИ ММД с биологическими объектами появилось новое перспективное направление — терагерцовая терапия (ТГЧ-терапия) [4, 5], подразумевающая использование электромагнитных колебаний КВЧ-диапазона с частотами, соответствующими вращательным молекулярным спектрам важнейших клеточных метаболитов (NO, CO, O₂, CO₂, OH и др.). Молекулярный спектр излучения и поглощения клеточных метаболитов, в частности оксида азота

(150,176–150,644 ГГц), находится в коротковолновой части субмиллиметрового диапазона — терагерцовом диапазоне [6, 7], который располагается на шкале электромагнитных волн между КВЧ и оптическим инфракрасным диапазонами.

Именно электромагнитное излучение на частотах молекулярного спектра оксида азота (ЭМИ ТГЧ NO) представляется наиболее перспективным для использования в кардиологии, поскольку оксид азота как экзогенный вазодилататор участвует в регуляции тонуса кровеносных сосудов и рассматривается в настоящее время как мощный антигипертензивный фактор [8, 9], а также тормозит агрегацию тромбоцитов [8–10], влияя на ведущие механизмы развития ишемической болезни сердца (ИБС). Кроме того, оксид азота является мощным нейротрансмиттером [9–12]; описаны нитринергические нервы в сердце, ЖКТ, дыхательных путях [13, 14], и ряд исследователей считают возможным существование третьего — нитринергического — типа автономной нервной системы [14].

Проведенные в 2000–2002 гг. эксперименты по исследованию влияния ЭМИ ТГЧ NO в условиях *in vitro* показали, что данный вид излучения оказывает ингибирующее воздействие на функциональную активность тромбоцитов у больных с нестабильной стенокардией [15–17], что, наряду с теоретическими данными, явилось предпосылкой для использования ЭМИ ТГЧ NO в клинической практике.

Первые положительные результаты клинического применения электромагнитного излучения на частотах молекулярного спектра оксида азота у пациентов с сердечно-сосудистой патологией [18] обуславливают необходимость изучения влияния ЭМИ ТГЧ NO на функциональное состояние системы гемостаза как на одно из ведущих звеньев развития ИБС, в частности стенокардии. В настоящее время данные о терапевтической эффективности ЭМИ ТГЧ NO у пациентов с ИБС отсутствуют.

Целью настоящей работы явилась оценка влияния ЭМИ ТГЧ NO на функциональное состояние коагуляционного звена системы гемостаза у больных со стабильной стенокардией напряжения II–IV функционального класса.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы 48 больных со стенокардией напряжения II–IV функционального класса, получавших стандартную медикаментозную терапию ацетилсалициловой кислотой, нитратами, β -адреноблокаторами, ингибиторами АПФ и др. Основную группу (18 человек) составили пациенты, которым на фоне медикаментозного лечения проводилась ЭМИ ТГЧ NO (10 сеансов). У больных контрольной группы (30 человек) использовалась только медикаментозная терапия.

Облучение ЭМИ ММД NO проводилось с помощью малогабаритного генератора «КВЧ-NO». Молекулярный спектр излучения оксида азота

(150,176–150,644 ГГц) формируется этим генератором в соответствии с методами, предложенными и реализованными в квазиоптическом КВЧ-генераторном комплексе моделирования детерминированных шумов для биофизических исследований, разработанном в ОАО ЦНИИИА (г. Саратов) [19].

Локализация облучения — область мечевидного отростка грудины. Курс лечения — 10 сеансов.

Учитывая результаты предыдущего исследования [15], а именно появление различных нежелательных реакций во время сеанса на 2–4-й минуте облучения, использовался прерывистый режим воздействия «3/15» (3 мин облучения, 15 мин перерыв, общая длительность сеанса 39 мин).

Оценивалось влияние ЭМИ ТГЧ NO на основные параметры коагуляционного звена системы гемостаза: активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ), активированное время рекальцификации (АВР), содержание фибриногена, протромбиновое время, фибринолитическую активность крови.

В основной группе обследование проводили до и после курса ТГЧ воздействия, в контрольной — в аналогичные сроки (при поступлении и выписке из стационара).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При использовании ЭМИ ТГЧ NO было выявлено его гипокоагуляционное действие, заключающееся прежде всего в снижении прокоагулянтного потенциала крови (таблица).

Так, выявлено увеличение АПТВ с $37,40 \pm 1,33$ до $46,5 \pm 1,94$ секунд ($p < 0,05$) и АВР с $61,00 \pm 0,77$ до $69,00 \pm 0,47$ секунд ($p < 0,05$). Отмечено также снижение содержания фибриногена с $3,62 \pm 0,24$ до $3,15 \pm 0,27$ г/л ($p < 0,05$). Выявлена тенденция к повышению фибринолитической активности крови ($12,25 \pm 2,77$ и $9,38 \pm 1,91$ мин до и после лечения соответственно, $p > 0,05$). Достоверной ди-

Таблица

Сравнительная характеристика динамики показателей коагуляционного гемостаза у больных со стабильной стенокардией при различных методах лечения

Показатели системы гемостаза	Метод лечения			
	ТГЧ терапия NO, режим «3/15» (n=18)		Контрольная группа (n=30)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Активированное парциальное тромбопластиновое время, с	$37,40 \pm 1,33$	$46,5 \pm 1,94^*$	$43,27 \pm 1,94$	$43,22 \pm 1,38$
Активированное время рекальцификации, с	$61,00 \pm 0,77$	$69,00 \pm 0,47^*$	$56,62 \pm 1,19$	$58,26 \pm 1,77$
Протромбиновое время, с	$13,50 \pm 0,49$	$14,13 \pm 0,71$	$17,04 \pm 0,49$	$16,07 \pm 0,41^*$
Фибриноген, г/л	$3,62 \pm 0,24$	$3,15 \pm 0,27^*$	$3,71 \pm 0,14$	$3,53 \pm 0,13$
Фибринолитическая активность, мин	$12,25 \pm 2,77$	$9,38 \pm 1,91$	$11,08 \pm 0,24$	$14,65 \pm 0,82^*$

Примечание: * — различия статистически достоверны по сравнению с исходным значением ($p < 0,05$).

n — число пациентов.

намики показателя протромбинового времени не обнаружено.

Таким образом, ЭМИ ТГЧ NO оказывает гипокоагуляционное действие прежде всего за счет снижения прокоагулянтного потенциала крови, которое не связано с достоверной активацией фибринолитического потенциала. При этом ЭМИ ТГЧ NO оказывает влияние как на I (АПТВ, АВР), так и на III (содержание фибриногена) фазы свертывания крови.

Воздействие ЭМИ ТГЧ NO одновременно на начальную и конечную фазы свертывания крови согласуется с теоретическими сведениями о том, что оксид азота является универсальным регулятором физиологических процессов в организме [20].

В контрольной группе на фоне общепринятого медикаментозного лечения гипокоагуляционного эффекта по исследуемым параметрам выявлено не было, более того, отмечено статистически достоверное снижение показателя протромбинового времени (с $17,040 \pm 0,49$ до $16,07 \pm 0,41$ секунды, $p < 0,05$) и угнетение фибринолитической активности крови (с $11,08 \pm 0,24$ до $14,65 \pm 0,82$ мин, $p < 0,05$).

Таким образом, в контрольной группе выявлена некоторая активация прокоагулянтного звена в сочетании со снижением активности фибринолиза, что в целом свидетельствует о нежелательном повышении тромбогенного потенциала системы гемостаза.

В настоящем исследовании впервые получены доказательства того, что выявленное гипокоагуляционное действие ЭМИ ТГЧ NO является самостоятельным эффектом электромагнитного излучения терагерцового диапазона, поскольку у обследуемых пациентов не применялись специфические препараты, оказывающие непосредственное влияние на состояние системы коагуляционного гемостаза (гепарин, варфарин и др.), а использование только традиционной медикаментозной терапии (нитратов, β -адреноблокаторов и т. д.) в контрольной группе приводило даже к некоторому повышению тромбогенного потенциала крови.

Обращает на себя внимание тот факт, что при ЭМИ ТГЧ NO в режиме «3/15» отсутствуют статистически достоверные изменения именно тех показателей, которые достоверно ухудшаются при проведении общепринятой медикаментозной терапии (в контрольной группе) — протромбинового времени и фибринолитической активности крови (см. таблицу).

Таким образом, присоединение к стандартному лечению ЭМИ ТГЧ NO предотвращает нежелательную динамику данных параметров, на-

блюдаемую при изолированном медикаментозном воздействии, что само по себе является положительным результатом. Последнее обстоятельство свидетельствует о возможности коррекции путем проведения ЭМИ ТГЧ NO нежелательных гемокоагуляционных сдвигов, возникших при использовании других методов лечения, в частности, медикаментозной терапии.

Следует отметить, что ни у одного пациента при проведении ЭМИ ТГЧ NO не зафиксировано патологической гипокоагуляции по результатам лабораторных тестов, также не наблюдалось и клинических проявлений геморрагического синдрома. Отсутствие резких колебаний показателей системы гемостаза при ТГЧ-воздействии подтверждает мягкость и физиологичность нового метода лечения.

Представленные данные позволяют рассматривать ЭМИ ТГЧ NO в качестве альтернативного метода лечения у пациентов с гиперкоагуляционными сдвигами при наличии противопоказаний к проведению специальной гипокоагуляционной медикаментозной терапии либо при непереносимости соответствующих препаратов.

Результаты исследования свидетельствуют о том, что ЭМИ ТГЧ NO является патогенетически обоснованным методом лечения ИБС, поскольку именно гемокоагуляционные нарушения признаются в настоящее время одним из основных механизмов формирования данной патологии.

Нельзя исключить, что выявленное снижение коагуляционного потенциала может быть обусловлено участием факторов антикоагулянтной защиты (антитромбина-III, гепарина, протеина С). В настоящее время данный вопрос изучается на кафедре терапии ФПК и ППС Саратовского государственного медицинского университета.

ВЫВОДЫ

1. Электромагнитное излучение терагерцового диапазона на частотах молекулярного спектра оксида азота оказывает гипокоагуляционное действие у больных со стабильной стенокардией, что подтверждает патогенетическую обоснованность его применения при ишемической болезни сердца.

2. Механизм гипокоагуляционного воздействия электромагнитного излучения терагерцового диапазона заключается в снижении прокоагулянтного потенциала за счет влияния на I и III фазы свертывания крови.

3. Полученные результаты подтверждают перспективность использования нового направления — «терагерцовой терапии» — у больных с сердечно-сосудистой патологией.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Бецкий О.В., Голант М.Б., Девятков Н.Д.* Миллиметровые волны в биологии.— М.: Знание, 1988.— 64 с.
2. *Лебедева А.Ю.* Применение электромагнитного излучения миллиметрового диапазона в комплексном лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы // Миллиметровые волны в медицине и биологии: Сб. докл. 11-го Росс. симп. с междунар. участием.— М.: ИРЭ РАН, 1997.— С. 16–17.
3. *Киричук В.Ф., Головачева Т.В., Чиж А.П.* КВЧ-терапия.— Саратов: Изд-во СГМУ, 1999.— 360 с.
4. *Майбородин А.В., Креницкий А.П., Тупикин В.Д. и др.* Панорамно-спектрометрический комплекс для исследования тонких структур молекулярных спектров физических и биологических сред // Биомедицинские технологии и радиоэлектроника.— 2001.— № 8.— С. 35–47.
5. *Бецкий О.В., Креницкий А.П., Майбородин А.В., Тупикин В.Д.* Биофизические эффекты волн терагерцового диапазона и перспективы развития новых направлений в биомедицинской технологии: «Терагерцовая терапия» и «Терагерцовая диагностика» // Биомедицинские технологии и радиоэлектроника.— 2003.— № 12.— С. 3–6.
6. *Мериакри В.В.* Состояние и перспективы развития линий передачи субмиллиметрового диапазона волн и устройств на их основе // Усп. совр. радиоэлектроники.— 2002.— № 12.— С. 10–12.
7. *Pollard R.* Guest Editorial // IEEE Transactions on Microwave Theory and Techniques.— 2000.— Vol. 48, № 4.— P. 625.
8. *Меньшикова Е.Б., Зенков Н.К., Реутов В.П.* Оксид азота и NO-синтазы в организме млекопитающих при различных физиологических состояниях // Биохимия.— 2000.— Т. 65, Вып. 4.— С. 485–503.
9. *Северина И.С.* Растворимая гуанилатциклаза в молекулярном механизме физиологических эффектов окиси азота // Биохимия.— 1998.— Т. 63, № 7.— С. 939–997.
10. *Северина И.С.* Растворимая форма гуанилатциклазы в молекулярном механизме физиологических эффектов окиси азота и в регуляции процесса агрегации тромбоцитов // Бюл. exper.— биол.— 1995.— № 3.— С. 230–235.
11. *Ванин А.Ф.* Оксид азота в биологии: история, состояние и перспективы исследований // Биохимия.— 1998.— Т. 63, Вып. 7.— С. 867–869.
12. *Knowles R.G., Palacios M., Palmer R.M. et al.* Formation of nitric oxide from L-arginine in the central nerves system: a transduction mechanism for stimulation of the soluble quanylate cyclase // Proc. Nat. Acad. Shi. USA.— 1989.— № 86.— P. 5159–5162.
13. *Виноградов Н.А.* Антимикробные свойства окиси азота и регуляция ее биосинтеза в макроорганизме // Антибиотики и химиотерапия.— 1998.— Т. 2, № 43.— С. 24–29.
14. *Невзорова В.А., Зуга М.В., Гельцер Б.И.* Роль окиси азота в регуляции легочных функций // Тер. арх.— 1997.— № 3.— С. 68–73.
15. *Киричук В.Ф., Майбородин А.В., Волин М.В. и др.* Изменение функциональной активности тромбоцитов под влиянием электромагнитных КВЧ-колебаний на частотах молекулярного спектра излучения и поглощения оксида азота // Вопр. мед.-биол. наук. Экспериментальные исследования процессов адаптации: Межвуз. сб. научных работ.— Саранск, 2000.— Вып. 5.— С. 50–56.
16. *Киричук В.Ф., Майбородин А.В., Волин М.В. и др.* Регулирующее влияние электромагнитного излучения КВЧ-диапазона на частотах молекулярного спектра излучения и поглощения оксида азота на функциональную активность тромбоцитов // Механизмы функционирования висцеральных систем: Сб. докл. Всероссий. конф. с межд. участием.— СПб., 2001.— С. 168–169.
17. *Киричук В.Ф., Волин М.В., Креницкий А.П. и др.* Тромбоциты в реакциях системы гемостаза на КВЧ-воздействие.— Саратов: Изд-во Саратовского мед. ун-та, 2002.— 189 с.
18. *Паршина С.С., Киричук В.Ф., Головачева Т.В. и др.* Первый опыт клинического применения электромагнитного излучения терагерцового диапазона на частотах молекулярного спектра оксида азота // Биомедицинские технологии и радиоэлектроника.— 2004.— № 11.— С. 46–54.
19. *Креницкий А.П., Майбородин А.В., Бецкий О.В. и др.* Квазиоптический КВЧ-генератор молекулярных спектров излучения атмосферных газов для исследования физических и биологических сред // Биомедицинские технологии и радиоэлектроника.— 2002.— № 12.— С. 17–26.
20. *Moncada S., Palmer R.U., Higgs E.A.* Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology // Pharmacol. rev.— 1991.— Vol. 43.— P. 109–142.

Поступила в редакцию 2.09.2005 г.
Рецензент *И.Г.Дуткевич*.

УДК: 667.092.89+612.014.46

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ЛИМФОТРОПНО-СОРБЦИОННОГО МЕТОДА ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ВОСПАЛЕНИЯ

Ю.И.Бородин, Т.И.Дергачева, А.В.Шурлыгина, В.В.Попова, А.П.Иванов, Е.В.Кречетова, Л.В.Вербицкая, Е.В.Старкова, В.А.Бурмистров, Л.Н.Рачковская
ГУ «Институт клинической и экспериментальной лимфологии СО РАМН», Новосибирск, Россия

EXPERIMENTAL APPLICATION OF LYMPHOTROPIC SORPTION METHOD OF TREATING ACUTE INFLAMMATION

Yu.I.Borodin, T.I.Dergacheva, A.V.Shurlygina, V.V.Popova, A.P.Ivanov, E.V.Krechetova, L.V.Verbitskaya, E.V.Starkova, V.A.Burmistrov, L.N.Rachkovskaya
Institute of Clinical and Experimental Lymphology, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Novosibirsk, Russia

© Коллектив авторов, 2006 г.

Изучено влияние различных способов лечения на лимфатическую систему и периферические и центральные лимфоидные органы при экспериментальном воспалении половых органов самок крыс. Было показано, что при местной сорбционной терапии основные реакции наблюдаются на уровне регионарных лимфатических узлов. Терапевтический эффект серебросодержащего сорбента заключается в детоксикации и стимуляции лимфодренажа в очаге воспаления и регионарных к нему лимфатических узлах. При лимфотропном введении антибиотика наблюдается иммуносупрессия на местном и системном уровнях. При сочетанном лимфотропном введении антибиотика и сорбента отмечен выраженный противoinфекционный и иммуноактивирующий эффекты. Таким образом, по всем исследованным показателям наиболее эффективной следует признать комплексную лимфотропно-сорбционную терапию (сорбент + антибиотик).

This study was performed on female rodent rats whose sex organs were inflamed by experimental means. Influence of various methods of treatment on lymphatic region, peripheral and central lymphatic organs was studied. It has been shown that main response is observed on the level of regional lymph nodes when applying local sorption therapy. The therapeutic effect of silver-containing sorbent consists in detoxication and stimulation of lymphodrainage in the area of inflammation and regional lymph nodes. When antibiotics are introduced lymphotropically, immune suppressions are observed on local or systemic levels. When antibiotics and sorbent are combined and introduced lymphotropically well-marked anti-infective and immune activation effect was noted. Thus according to all the studied indications complex lympho-sorption therapy should be considered to be most efficient (sorbent + antibiotic).

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что иммунная система оказывает влияние на развитие, течение и исход воспалительного процесса [1]. Формирование иммунодефицитного состояния является одним из факторов хронизации воспалительного процесса, а интенсивная антибиотикотерапия часто приводит к иммуносупрессии [2, 3]. При острых воспалительных заболеваниях органов репродукции в патологический процесс активно вовлекаются регионарные лимфатические структуры, нарушается дренажно-детоксикационная функция регионарных лимфоузлов [4]. Это ведет к формированию местного, а затем и общего эндотоксикоза, к подавлению специфических иммунных реакций и неспецифических факторов защиты

на местном и организменном уровне. Поэтому разработка способов лечения, не оказывающих подавляющего действия на иммунную систему и улучшающих функции лимфатической системы, призвана повысить эффективность консервативной терапии воспалительного процесса.

Актуальным является изучение реакции периферических и центральных лимфоидных органов на возникновение и развитие инфекционно-воспалительного процесса в области внутренних женских половых органов и при различных способах лечения. С учетом роли лимфатической системы в преодолении воспалительного процесса большой интерес представляет разработка методов лимфотропно-сорбционной терапии.

В эксперименте был использован новый сорбент, представляющий собой серебросодержа-

ший пористый сорбционный материал на основе неорганической матрицы с заданной пористой структурой (оксид алюминия), модифицированной полимерным комплексом серебра.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В эксперименте было использовано 30 крыс-самок линии Вистар с массой тела 150–200 г. У 23 животных была создана модель экспериментального воспаления внутренних половых органов [5]; 5 интактных животных составили контрольную группу.

Все животные с экспериментальным воспалением были разделены на 5 групп. В каждую группу вошли по 5 крыс.

1-я группа — «модель»: острое воспаление внутренних половых органов без лечения;

2-я группа — «плацебо»: на 2-е сутки после индукции воспалительного процесса во влагалище животных вводили марлевые тампоны, смоченные 0,9% раствором натрия хлорида в течение 3 дней;

3-я группа — «сорбент»: на 2-е сутки после индукции воспаления во влагалище вводили марлевые тампоны с серебросодержащим сорбентом 1 раз в сутки в течение 3 дней;

4-я группа — «антибиотик»: со 2-х суток заболевания животным под слизистую оболочку влагалища вводили нетромицин в дозе 1 мг на 100 г массы тела 1 раз в сутки;

5-я группа — «антибиотик + сорбент»: в вышеуказанные сроки крысам вводили под слизистую оболочку влагалища нетромицин и во влагалище марлевый тампон с серебросодержащим сорбентом 1 раз в сутки.

На 5-е сутки экспериментального воспаления у крыс брали влагалищные мазки для проведения цитологического и бактериоскопического исследова-

ния, затем животных забивали декапитацией под этиминаловым наркозом в дозе 4 мг на 100 г массы тела. Эксперимент выполнялся с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директиве Европейского сообщества (86/609/ЕС). Извлекали вилочковую железу, селезенку, подвздошные лимфатические узлы и готовили клеточную суспензию, в которой подсчитывали количество клеток с использованием камеры Горяева. Мазки из клеточной суспензии на предметных стеклах окрашивали по Романовскому — Гимзе и определяли клеточный состав органов под микроскопом с использованием масляной иммерсии при увеличении окуляр 10, объектив 90.

Влагалищные мазки для цитологического исследования окрашивали по Романовскому — Гимзе и подсчитывали процент нейтрофилов, макрофагов, плазматических клеток, эозинофилов. Для бактериоскопии мазки окрашивали по Граму и оценивали характер и состав микрофлоры.

Для статистической обработки использовали пакет прикладных программ «Statistica». Достоверность различий между группами оценивали с применением непараметрического критерия Манна — Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При экспериментальном воспалении в 1-й группе («модель») в вилочковой железе снижалось общее количество клеток, абсолютное количество лимфоцитов, бластных клеток, процентное содержание бластных клеток и увеличивалась доля лимфоцитов (табл. 1). В селезенке увеличивался процент нейтрофилов (табл. 2). В подвздошном (регионарном) лимфоузле повышалось общее количество клеток, абсолютное количество лимфоцитов, бластных клеток и нейтрофилов (табл. 3).

Таблица 1

Клеточный состав вилочковой железы крыс при экспериментальном эндоиометрите при разных способах коррекции

Показатель	Группа					
	контроль	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа	5-я группа
Количество клеток, млн	422,7±91,5	199,1±15,7#	233,0±66,1#	162,6±36,3#	218,8±29,5	242,2±79,7
Лимфоциты, %	55,8±2,4	65,0±8,8#	79,8±1,3#	9,8±5,0#	65,5±4,2*	68,8±6,0*
Бластные клетки, %	36,2±2,9	28,0±8,2#	16,2±0,6#	24,8±3,6#	29,2±3,6*	25,8±4,7*
Макрофаги, %	1,6±0,7	0,8±0,4	0,9±0,3	0,6±0,4	1,7±0,2	1,1±0,2
Лимфоциты, млн	239,2±54,7	27,5±17,1#	186,6±54,6	109,3±19,6#	144,2±23,9#	166,2±57,7
Бластные клетки, млн	151,9±34,2	8,1±20,0#	36,3±8,7#	43,5±14,0 #	63,1±8,6#	62,1±19,3#
Макрофаги, млн	5,5±2,2	3,4±0,6	2,3±0,9	1,4±1,2	3,9±0,9	2,2±0,6

Примечание. Здесь и в табл. 2–4: 1-я группа — «модель», 2-я — «плацебо», 3-я — «сорбент»; 4-я — «антибиотик»; 5-я — «антибиотик + сорбент».

— различия с показателями группы контроля ($p < 0,05$); * — различия с показателями 2-й группы («плацебо») ($p < 0,05$).

Таблица 2

Клеточный состав селезенки крыс при экспериментальном эндомиометрите при разных способах коррекции

Показатель	Группа					
	контроль	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа	5-я группа
Количество клеток, млн	1206,6±178,1	1354,5±237,4	1879,4±596,8	864,4±253,6	1323,0±180,5	820,5±69,6&
Лимфоциты, %	65,0±3,1	66,2±1,6	63,8±5,2	65,6±5,5	67,5±3,2	50,2±5,2x&
Бластные клетки, %	24,6±3,4	19,8±2,7	25,2±4,8x	22,8±5,4	19,2±3,5	36,2±6,2x&
ПЯЛ, %	8,0±1,2	12,6±1,5*	7,4±0,7x	9,6±1,1x	10,5±1,3	8,0±2,2
Макрофаги, %	3,6±0,6	2,1±0,6	4,2±1,0	3,4±0,7	2,7±0,5	3,8±0,4x
Лимфоциты, млн	773,0±99,6	904,4±162,4	1098,0±299,7	588,7±185,9	879,5±90,0	421,7±74x&
Бластные клетки, млн	303,8±69,1	253,0±42,1	574,0±250,0	198,2±85,1	270,0±77,5	289,4±41,1
ПЯЛ, млн	102,9±25,3	174,6±35,0	134,1±34,9	74,2±20,8x	138,6±28,8	63,1±14,4x&
Макрофаги, млн	45,0±12,0	31,3±13,7	75,5±29,6	32,3±14,5	36,8±8,6	31,5±4,8

Примечание: * — различия с показателями группы контроля ($p < 0,05$); x — различия с показателями 1-й группы («модель») ($p < 0,05$); & — различия с показателями 4-й группы («антибиотик») ($p < 0,05$).

Таблица 3

Клеточный состав подвздошных лимфоузлов крыс при экспериментальном эндомиометрите при разных способах коррекции

Показатель	Группа					
	контроль	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа	5-я группа
Количество клеток, млн	1,0±0,1	3,1±0,2+*	9,7±1,1+x	2,3±0,7*+	1,5±0,3x*#	5,8±1,6+&
Лимфоциты, %	40,6±4,1	48,4±5,1*	67,2±6,0+x	53,4±7,5	61,7±5,0+	46,0±1,05*&
Бластные клетки, %	47,6±4,7	38,2±6,1	23,2±5,3+	27,2±7,0	27,0±5,7+	40,4±2,4*
ПЯЛ, %	7,2±1,7	9,8±1,3	6,6±1,0	13,4±,9+*	8,0±1,5	8,0±1,6
Макрофаги, %	3,6±0,7	3,3±1,2	3,0±1,0	6,0±1,4	3,2±0,5	5,6±0,7&
Лимфоциты, млн	0,4±0,06	1,5±0,2+*	6,5±0,8+x	1,3±0,4+*	1,0±0,3+*	2,6±0,7+*&
Бластные клетки, млн	0,5±0,06	1,2±0,2+	2,3±0,6+x	0,6±0,3+x*	0,4±0,05*x#	2,2±0,6+&#
ПЯЛ, млн	0,07±0,02	0,3±0,05+	0,7±0,2+	0,3±0,04+*	0,1±0,03*x	0,5±0,2+
Макрофаги, млн	0,04±0,01	0,1±0,03	0,3±0,1+	0,15±0,06	0,05±0,02*	0,3±0,1+&

Примечание: + — различия с показателями группы контроля ($p < 0,05$); x — различия с показателями 1-й группы («модель») ($p < 0,05$); * — различия с показателями 2-й группы («плацебо») ($p < 0,05$); & — различия с показателями 4-й группы («антибиотик») ($p < 0,05$); # — различия с показателями 3-й группы («сорбент») ($p < 0,05$).

В группе «плацебо» клеточный состав вилочковой железы не отличался от группы «модель» (см. табл. 1). В селезенке увеличивалась доля бластных клеток по сравнению с группой «модель», но в обеих группах она не отличалась от показателей контроля, однако снижалось относительное содержание нейтрофилов (см. табл. 2). В лимфоузле по сравнению с 1-й группой («модель») увеличивались общее количество клеток, доля лимфоцитов и абсолютное количество лимфоцитов и бластных клеток (см. табл. 3).

Таким образом, процедура введения тампона во влагалище в группе «плацебо» вызывала изменение клеточного состава преимущественно в регионарном лимфатическом узле, возможно, за счет стресс-реакции и дополнительного раздражения воспаленной слизистой оболочки. Поэтому результаты лечения воспаления другими

способами следует трактовать с учетом данных, полученных в этой группе.

При лечении сорбентом (3-я группа) наиболее выраженные изменения наблюдали в регионарном лимфатическом узле: относительно группы «плацебо» снижалось общее количество клеток, абсолютное количество лимфоцитов, бластных клеток и нейтрофилов, увеличивалась доля нейтрофилов (см. табл. 3).

У животных, которым вводили антибиотик (4-я группа), в вилочковой железе доля лимфоцитов была ниже, чем в группе «плацебо», и не отличалась от контроля, процент бластных клеток был выше, чем в группе «плацебо», но также не превышал пределы нормы; абсолютное количество лимфоцитов и бластных клеток оставалось ниже показателей контроля (см. табл. 1). В селезенке реакция на введение антибиотика отсутствовала (см. табл. 2). В лимфатическом уз-

ле общее количество клеток, абсолютное количество лимфоцитов, бластных клеток, нейтрофилов и макрофагов снижалось до уровня интактного контроля (см. табл. 3).

У крыс, получавших комбинированное лечение «антибиотик + сорбент» (5-я группа), по сравнению с группой «плацебо», в вилочковой железе

лях зрения. В группе «антибиотик + сорбент» мазки были светлыми, в полях зрения встречались единичные лейкоциты, лимфоциты, плазматические клетки, макрофаги и в единичных полях — палочковая и кокковая микрофлора (табл. 4).

Острое инфекционное воспаление в области полового тракта крыс-самок приводит к выра-

Таблица 4

Результаты цитологического исследования влагалищных мазков крыс

Параметры	Группа					
	контроль	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа	5-я группа
Нейтрофилы	66,5±1,5	73,5±0,5+	63,0±5,0	55,5±13,5	52,5±2,3+x	65,5±1,5x&
Макрофаги	29,0±1,0	16,5±6,5	12,0±1,0+	10,5±0,5+&	21,5±1,5*	14,0±4,0+
Лимфоциты	4,5±0,5	10,0±7,0	25,0±4,1+	34,0±13,0+	24,5±3,5+	21,5±4,5+x
Плазматические клетки	0	0	0	0	1,5±0,5	1,0±0,0
Эозинофилы	0	0	0	0	0	0
Микрофлора	Палочковая и кокковая единич.	Кокки обильно	Кокки обильно	Кокки умеренно	Кокки умеренно	Палочковая и кокковая единич.

Примечание: + — различия с показателями группы контроля ($p < 0,05$); x — различия с показателями 1-й группы («модель») ($p < 0,05$); * — различия с показателями 2-й группы («плацебо») ($p < 0,05$); & — различия с показателями 4-й группы («антибиотик») ($p < 0,05$).

снижалась доля лимфоцитов, увеличивался процент бластных клеток, эти показатели не отличались от нормы (см. табл. 1). В селезенке доля лимфоцитов снижалась по отношению к 1-й («модель») и контрольной группе. По отношению к 1-й группе увеличивалась доля макрофагов и снижалось абсолютное количество лимфоцитов и нейтрофилов (см. табл. 2). В подвздошном лимфатическом узле по отношению к группе «плацебо» снижалось общее количество клеток и процент лимфоцитов, а доля бластных клеток повышалась, причем последние два показателя приходили к норме. Абсолютное количество макрофагов уменьшалось по сравнению с «плацебо», но оставалось высоким относительно контроля (см. табл. 3).

Цитологическое исследование влагалищного отделяемого при остром воспалении и после проведенного лечения показало, что у животных всех групп, в которых проводилось лечение, увеличивалось количество лимфоцитов. В группах «антибиотик» и «антибиотик + сорбент» доля нейтрофилов снижалась по сравнению с животными других групп и была равна таковой в контроле.

У животных 4-й и 5-й групп в мазках появлялись плазматические клетки.

При бактериоскопическом исследовании влагалищных мазков в 1-й и 2-й группах мазки были темными, «грязными», во всех полях зрения выявлялась обильная кокковая микрофлора, в группах «сорбент» и «антибиотик» — значительное уменьшение количества микрофлоры во всех по-

женным изменениям клеточного состава как центральных, так и периферических лимфоидных органов, что, по-видимому, является отражением реакции иммунной системы на антигенную стимуляцию и воспалительный процесс. По-видимому, именно эта активация функций иммунитета на системном и регионарном уровнях в период острого воспаления и приводит к последующему его преодолению [3, 6] и дальнейшему «самоизлечению» животных, характерному для данной модели [7].

Основные реакции на местную сорбционную терапию наблюдались на уровне регионарных лимфоузлов. Клеточный состав этих органов достоверно отличался от показателей в группе «плацебо» и был адекватным таковому при нормальном течении воспалительного процесса. Мы предполагаем, что сорбционно-детоксикационный и некоторый антибактериальный эффект данного препарата приводит к детоксикации и стимуляции лимфодренажа в очаге воспаления и регионарных к нему лимфатических узлах [8]. Соответственно улучшаются условия функционирования клеточных элементов, участвующих в преодолении воспалительного процесса [7, 9]. Противовоспалительное и противoinфекционное действие сорбента подтверждается анализом влагалищных мазков, в которых значительно снижается количество микрофлоры по сравнению с показателями в группах «модель» и «плацебо».

При лимфотропном введении антибиотика клинически наблюдался хороший терапевтический

кий эффект — снижение количества нейтрофилов и содержания микрофлоры во влагалищных мазках. Однако в лимфоидных органах — вилочковой железе и лимфатических узлах — остается низким или уменьшается количество бластных клеток, лимфоцитов, макрофагов и нейтрофилов. Можно предполагать, что в этом случае мы наблюдаем как противоинфекционный, так и иммуносупрессивный эффект данного препарата [10]. Именно такая реакция лимфоидных органов на антибиотикотерапию сопряжена с риском хронизации инфекционно-воспалительного процесса.

При сочетанном способе лечения (антибиотик + сорбент) клинически отмечался наиболее благоприятный эффект: выявлено почти полное исчезновение бактериальных тел в содержимом влагалища и появление плазматических клеток во влагалищных мазках, что свидетельствует о выраженном противоинфекционном действии данного способа терапии и активации местных иммунных реакций. Наблюдалась нормализация практически всех параметров клеточного состава лимфоидных органов, за исключением повышенного количества макрофагов в селезенке и лимфоузлах. Это может свидетельствовать об ускоренном наступлении макрофагальной фазы

воспалительного процесса, которая предшествует его завершению [11].

Таким образом, по всем исследованным показателям наиболее эффективной следует признать комплексную лимфотропно-сорбционную терапию. Преимущества ее состоят в том, что за счет антибиотика происходит эффективная элиминация микробного антигена из очага воспаления, а за счет серебросодержащего сорбента обеспечиваются дополнительное антимикробное действие, снижение иммуносупрессивного влияния антибиотика, а также коррекция лимфодренажа и детоксикация в очаге воспаления.

ВЫВОДЫ

1. Лимфотропно-сорбционный метод лечения острого воспаления оказывает антимикробное действие, уменьшает иммуносупрессивное влияние антибиотика и корригирует лимфодренажные и детоксикационные функции лимфатической системы в очаге воспаления.

2. Лечение острого воспаления с использованием сочетанного применения сорбента и антибиотика является наиболее эффективным из изученных методов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Семенова И.Б., Прозоровская Н.И. // Журн. микробиол.— 1993.—№ 2.— С. 99—101.
2. Бодяжина В.И., Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология.— М.: Медич, 1995.— 260 с.
3. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Иммуномодуляторы: механизм действия и клиническое применение // Иммунология.— 2003.—№ 4.— С. 196—212.
4. Бородин Ю.И. О функциональном взаимодействии сорбирующих веществ с лимфатическими структурами // Проблемы сорбционной детоксикации внутренней среды организма: Мат. международного симпозиума.— Новосибирск, 1995.— С. 3—7.
5. Старкова Е.В., Дергачева Т.И., Астахов В.В. Способ моделирования воспалительных заболеваний половых органов у экспериментальных животных.— Патент РФ № 2142163.— 1999.
6. Шварцман Я.С., Хазенсон Л.Б. Местный иммунитет.— Л.: Медицина, 1978.— 224 с.
7. Бородин Ю.И., Дергачева Т.И., Старкова Е.В. и др. Формирование местных специфических факторов защиты в патогенезе воспаления // Второй Российский конгресс по патофизиологии.— М., 2000.— С. 277.
8. Рачковская Л.Н. Углеродминеральные сорбенты для медицины.— Новосибирск, 1996.— 234 с.
9. Буянов В.М., Данилов К.Ю., Радзиховский А.П. Лекарственное насыщение лимфатической системы.— Киев: Наукова думка, 1991.— 136 с.
10. Феклисова Л.В., Григорьев А.В., Новокшонова В.А. и др. Использование комплексного биологического бактериального препарата с сорбентом для лечения детей, больных кишечными инфекциями // Проблемы сорбционной детоксикации внутренней среды организма: Мат. международного симпозиума.— Новосибирск, 1995.— С. 266—269.
11. Маянский Д.Н., Пикуза О.И. Клинические аспекты фагоцитоза.— Казань: Магариф, 1993.—192 с.

Поступила в редакцию 25.04.2005 г.
Рецензент А.М.Зайчик.

УДК 612.663.53

ГЕНЕРАЦИЯ АКТИВНЫХ ФОРМ КИСЛОРОДА СПЕРМАТОЗОИДАМИ В ПАТОГЕНЕЗЕ МУЖСКОГО БЕСПЛОДИЯ

Д.С.Громенко, Р.Р.Фархутдинов, Ш.Н.Галимов
Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия

GENERATION OF REACTIVE OXYGEN SPECIES BY SPERMATOZOA IN PATHOGENESIS OF MALE INFERTILITY

D.S.Gromenko, R.R.Farchutdinov, S.N.Galimov
Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

© Коллектив авторов, 2006 г.

В работе описывается оригинальная методика определения активных форм кислорода, генерируемых сперматозоидами, методом регистрации хемилюминесценции. Сформированы две группы наблюдения: доноры спермы и бесплодные мужчины. Представлен сравнительный анализ полученных результатов. Выявлена повышенная способность к генерации активных форм кислорода морфологически неполноценными клетками.

The paper is concerned with the original technique of determination of reactive oxygen species generated by spermatozoa by the method of registration of chemiluminescence. Two groups of surveillance were formed: sperm donors and infertile men. Comparative analysis of obtained results is presented. Increased ability to generate reactive oxygen species by morphologically defective cells has been revealed.

Примерно в половине случаев бесплодие в браке обусловлено «мужским фактором», и отмечается дальнейшая тенденция к увеличению частоты подобных случаев. Доля бесплодных браков составляет 15–19% [1–3]. Стандартные методы диагностики не всегда позволяют судить о причинах изменения функций сперматозоидов. Кроме того, результаты исследований недостаточно надежны с клинической точки зрения, так как в ряде случаев фертильность бывает не нарушена и при значительных отклонениях спермограммы от нормы, в то время как бесплодие может наблюдаться и у мужчин с нормозооспермией [4, 5].

В последнее время появляются публикации, свидетельствующие о влиянии свободнорадикального окисления (СРО) на процессы репродукции. В частности, доказана способность сперматозоидов к образованию свободных радикалов, которые обобщенно называют активными формами кислорода (АФК). Роль АФК в патогенезе мужского бесплодия в настоящее время мало изучена, ясно лишь, что их избыток может оказывать негативное влияние на половые клетки. Перспективный способ исследования СРО основан на регистрации хемилюминесценции [6, 7].

Все вышеизложенное определило цель исследования — разработать метод регистрации активных форм кислорода в семенной жидкости и изучить влияние их концентрации в семенной жидкости в норме и при патологии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Были предварительно обследованы 160 мужчин, из них 10 были донорами спермы, а остальные 150 человек обратились за медицинской помощью по поводу бесплодия в браке. Из этого числа были исключены пациенты с азооспермией, генетическими аномалиями, острыми воспалительными процессами специфической и неспецифической этиологии (орхоэпидидимитами, простатитами, везикулитами, уретритами), с доказанными иммунологическими факторами infertility, а также мужчины старше 40 лет. В группу наблюдения не вошли также мужчины, фертильность партнерш которых была сомнительной (трубное бесплодие, нарушения менструального цикла, эндометриоз, поликистоз яичников и т. д.).

В результате направленного отбора была сформирована группа соматически здоровых сексуально активных мужчин (41 пациент), которая явилась объектом клинико-лабораторного исследования в настоящей работе. Контрольную группу составили 10 пациентов с доказанной фертильностью (доноры спермы), основную группу — 31 пациент с мужским бесплодием.

Всем пациентам проведено комплексное клинико-лабораторное обследование с применением инфекционного скрининга, гормональных методов диагностики, трансректального ультра-

звукового исследования предстательной железы и семенных пузырьков, доплерографии сосудов мошонки. Проводилось исследование секрета предстательной железы. Донорам спермы и пациентам с олигозооспермией выполнено кариотипирование для исключения генетической патологии. У всех пациентов проводились общеклинические исследования эякулята, включающие в себя двукратную оценку семенной жидкости с интервалом в 14 дней [8]. В обеих группах регистрировали люминолзависимую хемилюминесценцию (ЛЗХЛ) цельной спермы и ее компонентов по разработанной нами методике.

Разделение клеток семенной жидкости проводили методом изопиклотического центрифугирования в градиенте плотности.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам анализа спермограмм в основной группе мужчин с бесплодием были выделены следующие подгруппы:

1) пациенты с нормозооспермией (показатели соответствуют нормативным значениям) — 54,8%;

2) пациенты с олигозооспермией (снижение концентрации сперматозоидов менее 20 млн/мл) — 25,8%;

3) пациенты с астенозооспермией (снижение подвижности сперматозоидов категории А-В менее 50%) — 19,4%;

4) пациенты с тератозооспермией (увеличение доли патологических форм сперматозоидов более 40%) — 16,1%. Изолированно тератозооспермия не выявлялась, она сочеталась с олигозооспермией в 6,5% случаев и с астенозооспермией — в 9,7% случаев.

генеза в основной группе свидетельствует о том, что созревание половых клеток в данной группе имеет незавершенный характер.

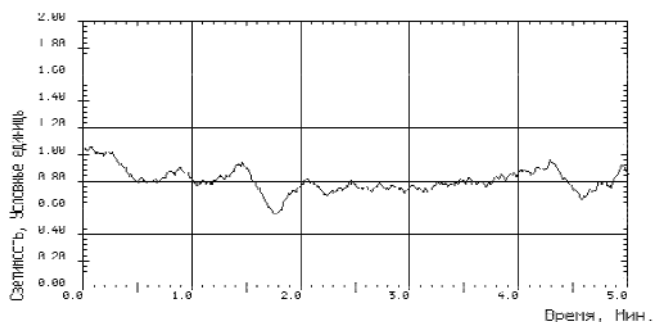


Рис. 1. Типичный пример записи люминолзависимой хемилюминесценции эякулята.

На рис 1. представлен типичный график ЛЗХЛ эякулята мужчины контрольной группы. Наиболее информативным параметром является светосумма свечения (СС). Остальные параметры: спонтанная светимость (СпС), максимальная светимость (МС) и вспышка — имеют вспомогательный характер. Измерение проводится в условных единицах.

Для разработки оптимальной тактики изучения ЛЗХЛ семенной жидкости было важно выяснить, как влияют на показатели свечения изменение объема (рис. 2) и длительность хранения исследуемого материала (рис. 3).

На основе полученных данных видно, что по мере увеличения объема исследуемого материала наблюдается одновременное возрастание основных параметров ХЛ. Для стандартизации исследования объем исследуемых образцов должен быть одинаковым. Ввиду невозможности получения большого количества материала и необхо-

Таблица 1

Показатели спермограммы в исследуемых группах

Показатели	Группы обследованных	
	основная (n=31)	контрольная (n=10)
Концентрация сперматозоидов, млн/мл	54,9±8,1	81,2±11,2
Подвижность сперматозоидов, %:		
категории «А»	43,4±2,8**	57,6±2,0
категории «В»	15±1,1	12,1±2,4
категории «С»	6,9±1,6	3,1±1,6
категории «D»	34,7±1,9*	27,2±1,3
Морфологически полноценные формы, %	67,1±1,7	71,2±1,3
Объем, мл	3,3±0,2	3,1±0,2
Клетки сперматогенеза, млн/мл	4,7±0,7**	2±0,6

* — $p < 0,01$; ** — $p < 0,001$.

Из табл. 1 видно, что имел место большой разброс показателей по концентрации половых клеток, группы достоверно различались по параметрам подвижности и количеству клеток сперматогенеза. Увеличение количества клеток спермато-

димости экономного его расходования решено использовать постоянный объем исследуемого образца, равный 0,1 мл.

Видно, что характер ЛЗХЛ эякулята не успевает претерпеть существенных изменений в те-

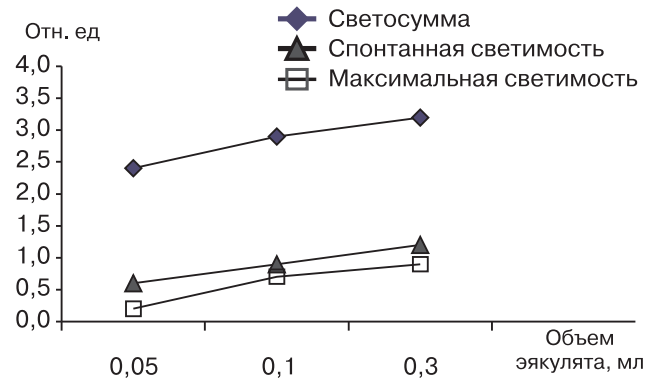


Рис. 2. Среднее значение показателей люминолзависимой хемилюминесценции в зависимости от объема эякулята.

чение 1 ч. Следовательно, в течение этого времени от момента сбора материала, при соблюдении правил транспортировки и хранения можно проводить регистрацию ЛЗХЛ.

Значимым моментом исследования является определение основного источника АФК в эяку-

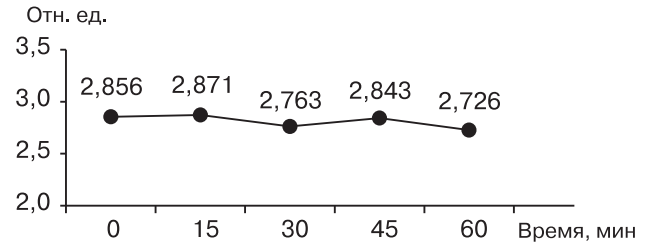


Рис. 3. Изменение светосуммы свечения в зависимости от длительности хранения эякулята.

сти. При использовании данной методики оседало 94–95% нейтрофилов.

Таким образом, можно сделать вывод о том, что примесь лейкоцитов в эякуляте здоровых доноров достоверно не влияет на суммарный уровень ЛЗХЛ семенной жидкости.

На основе изложенного можно рекомендовать следующую схему оценки состояния СРО в семенной жидкости:

1) объем исследуемого материала составляет 0,1 мл;

Таблица 2

Показатели люминолзависимой хемилюминесценции нативной спермы и отмытых сперматозоидов у пациентов контрольной группы (n=10)

Показатели	Нативная сперма	Отмытые сперматозоиды	Достоверность различий
Светосумма свечения, отн. ед.	2,9±0,8	2,8±0,4	Недостоверны
Спонтанная светимость, отн. ед.	0,9±0,3	1,1±0,1	Недостоверны
Максимальная светимость, отн. ед.	0,7±0,2	0,6±0,1	Недостоверны

Здесь и в табл. 3: n — число обследованных.

ляте. Для этого на первом этапе проводили разделение эякулята на спермоплазму и клетки, а в дальнейшем для отделения полиморфноядерных лейкоцитов осуществляли изопикнотическое центрифугирование в градиенте плотно-

2) исследование может быть проведено в течение 1 ч после разжижения;

3) необходимо разделение клеток путем изопикнотического центрифугирования при определении СС, превышающей 2,9±0,8 отн. ед. (показа-

Морфофункциональные показатели и показатели люминолзависимой

Группы обследованных	Клетки, млн/мл	Подвижность, %	
		«А»	«В»
Контрольная (нативная) (n=10)	81,2±11,2	57,6±2,0	12,1±2,4
Контрольная (отмытые клетки) (n=10)	—	—	—
Основная (нативная) (n=31)	54,9±8,1	43,4±2,8***	15±1,1
Основная (отмытые клетки) (n=31)	—	—	—
Астенозооспермия (нативная) (n=6)	50,5±7,1*	21,3±4,6***	14±1,4
Астенозооспермия (отмытые клетки) (n=6)	—	—	—
Олигозооспермия (нативная) (n=8)	11,1±1,8***	41,9±4,5**	16,1±2,8
Олигозооспермия (отмытые клетки) (n=8)	—	—	—
Нормозооспермия (нативная) (n=17)	71,4±13,5	54,6±2,2	14,8±1,6
Нормозооспермия (отмытые клетки) (n=17)	—	—	—
Тератозооспермия (нативная) (n=5)	27,6±6,5**	25,4±4,4***	19±3,7
Тератозооспермия (отмытые клетки) (n=5)	—	—	—

* — p<0,05; ** — p<0,01; *** — p<0,001.

тель СС нативной спермы контрольной группы), даже при содержании лейкоцитов до 1 млн/мл.

Из табл. 3 видно, что в целом морфофункциональные показатели эякулята в основной группе достоверно отличались от таковых в контрольной лишь по подвижности: по категории «А» (быстрое поступательное движение сперматозоидов) — $p < 0,001$, и по категории «D» (неподвижные сперматозоиды) — $p < 0,01$. Различия при анализе морфофункциональных характеристик в подгруппах соответствовали принципу, по которому было проведено деление на данные подгруппы.

Так, в подгруппе пациентов с олигозооспермией достоверные различия по сравнению с контрольной группой были выявлены по количеству клеток ($p < 0,001$) и по подвижности (по категориям «А» и «D» — $p < 0,01$), при этом концентрация сперматозоидов была ниже нормативных показателей ВОЗ, а процент подвижных сперматозоидов соответствовал нормам ВОЗ. В подгруппе с астенозооспермией достоверные различия по сравнению с контрольной группой были выявлены по уровню подвижности (категории «А» — $p < 0,001$, категории «С» — $p < 0,05$, категории «D» — $p < 0,01$) и по количеству клеток ($p < 0,05$), хотя в среднем концентрация сперматозоидов в этой подгруппе соответствовала нормам ВОЗ. В подгруппе с нормозооспермией достоверных различий по сравнению с контрольной группой не было.

В подгруппе с тератозооспермией достоверные различия выявлены, в отличие от остальных подгрупп, по морфологическим показателям ($p < 0,001$), а также по количеству прогрессивно подвижных сперматозоидов ($p < 0,001$), концентрации половых клеток ($p < 0,01$).

При анализе показателей ЛЗХЛ нативной спермы пациентов основной группы выявлены достоверные различия по уровню СС ($p < 0,01$), СпС

($p < 0,05$), МС ($p < 0,01$) в сравнении с контрольной группой. Различия сохранились и после деления клеток в градиенте плотности: СС ($p < 0,001$), СпС ($p < 0,01$) и МС ($p < 0,001$).

Однако не во всех подгруппах основной группы были получены аналогичные результаты, достоверные различия выявлены при нормозооспермии и тератозооспермии. Основные показатели ЛЗХЛ при тератозооспермии достоверно отличались от соответствующих показателей контрольной группы (СС — $p < 0,01$, СпС — $p < 0,01$, МС — $p < 0,01$). Различия сохранились и после деления клеток в градиенте плотности: СС ($p < 0,001$), СпС ($p < 0,01$), МС ($p < 0,05$). Видимо, повышение показателей ЛЗХЛ обусловлено большей способностью сперматозоидов с измененной морфологией к генерации АФК.

При исследовании нативной спермы пациентов с олигозооспермией и астенозооспермией по сравнению с контрольной группой достоверных различий не выявлено. В то же время после деления клеток показатели СС в подгруппе с астенозооспермией стали достоверно отличаться от показателей контрольной группы ($p < 0,05$). На увеличение средней СС повлияло наличие в данной подгруппе пациентов с тератозооспермией. Как было указано выше, изолированно тератозооспермия не выявлялась, а сочеталась с олигозооспермией в 6,5% случаев и с астенозооспермией — в 9,7% случаев.

При сравнении показателей ЛЗХЛ у пациентов основной группы с нормозооспермией и у обследованных контрольной группы были получены достоверные различия по уровню СС ($p < 0,05$), СпС ($p < 0,05$), МС ($p < 0,05$). Различия возросли после деления клеток в градиенте плотности: СС ($p < 0,01$), СпС ($p < 0,01$), МС ($p < 0,01$).

Таблица 3

хемилюминесценции пациентов основной и контрольной групп

Подвижность, %		Морфология, %	Лейкоциты, млн/мл	Показатели ЛЗХЛ, отн. ед.		
«С»	«D»			СС	СпС	МС
3,1±1,6	27,2±1,3	71,2±1,3	Менее 1	2,9±0,8	0,9±0,3	0,7±0,2
—	—	—	0	2,8±0,4	1,1±0,1	0,6±0,1
6,9±1,6	34,7±1,9**	67,1±1,7	Менее 1	28,9±8,5**	4,8±1,5*	6,7±1,9**
—	—	—	0	12,1±1,9***	2,5±0,5**	4,1±0,8***
16,7±4,9*	48±6,6**	60,2±5,4	Менее 1	22,9±10,9	2,1±0,7	5,6±2,8
—	—	—	0	15,3±5,3*	1,8±0,7	5,02±2,5
7,3±2,9	34,7±1,6**	62,9±4,2	Менее 1	13,4±6,8	1,8±0,7	3,4±1,9
—	—	—	0	8,2±3,2	1,4±0,4	2,6±1,3
4,8±1,1	25,8±2,1	73,1±0,9	Менее 1	38,3±14,9*	7,1±2,7*	8,7±3,4*
—	—	—	0	12,9±2,8**	3,3±0,8**	4,5±1,2**
7,2±3,1	48,4±7,8*	47,4±1,8***	Менее 1	39,3±11,3**	3,9±0,7**	9,9±3,1**
—	—	—	0	23,3±3,96***	3,03±0,6**	8,2±2,6*

Таким образом, у пациентов основной группы с нормозооспермией не было выявлено достоверных различий с показателями обследованных контрольной группы по основным морфофункциональным характеристикам эякулята, но обнаружены достоверные различия по показателям ЛЗХЛ.

На основании этого можно сделать вывод, что имеется разновидность «патоспермии» при бесплодии, установить которую с использованием стандартных методов исследования эякулята не представляется возможным. При проведении анализа была выявлена большая способность к генерации АФК сперматозоидов с неполноценной морфологической структурой, что изолированно не определялось, а сочеталось с дру-

гими видами патоспермии. Это является доказательством того, что АФК на этапе созревания половых клеток могут служить непосредственной причиной патоспермии.

Этап дозревания сперматозоидов проходит на уровне придатка яичка. Большинство пациентов с патоспермией имели различные нарушения на уровне придатка яичка с одной или двух сторон, следовательно, действие патологических факторов именно на этом уровне приводит к формированию патологических форм сперматозоидов, которые в последующем оказывают повреждающее действие на более полноценные формы. Это проявляется увеличением содержания неподвижных форм сперматозоидов в эякулятах с высоким уровнем СРО.

ЛИТЕРАТУРА

1. Тер-Аванесов Г.В., Назаренко Т.А., Кулаков В.И. Фертильность мужчин в XXI веке // Андрология и генитальная хирургия.— 2000.— № 1.— С. 32.
2. Тиктинский О.Л., Михайличенко В.В. Андрология.— СПб., 1999.— 464 с.
3. Felberbaum R., Diedrich K. Rationale therapie bei unterfülltem Kinderwunsch aus gynäkologischer Sicht // Focus MUL.— 1998.— Vol. 15, № 4.— S. 232–236.
4. Леонтьева О.А., Воробьева О.В., Козлов В.В. Прогностическое значение показателей спермограммы в программе оплодотворения ооцитов человека в культуре // Пробл. репрод.— 2000.— № 5.— С. 39–49.
5. Liu D., Baker H.W.G. Defective sperm-zona pellucida interaction: a major cause of failure of fertilization in clinical in-vitro fertilization // Hum. Reprod.— 2000.— Vol. 15, № 3.— P. 702–708.
6. Aitken R.J. The Amorous lecture: the human spermatozoon — a cell in crisis? // Reprod. Fertil.— 1999.— Vol. 115, № 1.— P. 1–7.
7. Conte G., Hilardi O., De Martinis L. et al. Reactive oxygen species in mole infertility: Review of literature and personal observations // Panminerva med.— 1999.— Vol. 41, № 1.— P. 45–53.
8. Руководство ВОЗ по лабораторному исследованию эякулята человека и взаимодействия сперматозоидов с цервикальной слизью.— 4-я ред. (1999).— М.: Медицина, 2001.— 143 с.

Поступила в редакцию 13.01.2006 г.
Рецензент А.В.Печерский.

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

На второе полугодие 2006 года подписка на журнал будет осуществляться:

- а) по каталогу «Роспечать» (подписной индекс **18030**);
- б) по каталогу «Пресс-Информ» (подписной индекс **78582**);
- в) через редакцию журнала (наложенным платежом).

Справки по тел.: (812) 445-01-61.

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

УДК 616.155.194

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПЛАЗМАФЕРЕЗА ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ У БОЛЬНЫХ С БОЛЬШОЙ ФОРМОЙ β -ТАЛАССЕМИИ

Д.Б.Гаджиев

Медицинский центр «ШАФА», Баку, Азербайджан

EFFICIENCY OF PLASMAPHERESIS FOR CORRECTION OF ENDOGENOUS INTOXICATION IN PATIENTS WITH β -THALASSEMIA MAJOR

J.B.Hajiyev

Medical Center «Shafa», Baku, Azerbaijan

© Д.Б.Гаджиев, 2006 г.

Целью настоящей работы явилось исследование эффективности традиционных и сочетанных (с применением плазмафереза) методов в коррекции эндогенной интоксикации у 98 больных с большой формой β -талассемии, находящихся на длительной гемотрансфузионной терапии. В течение 12–14 мес у 50 больных совместно с гемотрансфузиями выполняли 5–8 курсов плазмафереза (по 2–3 сеанса каждый), что приводило к стойкому снижению степени интоксикации и нормализации функции печени. Таким образом, включение плазмафереза в комплексное лечение данных пациентов способствует существенному улучшению токсикологических и биохимических параметров.

The object of this paper is to study efficiency of conventional and combined methods (with the use of plasmapheresis) for correction of endogenous intoxication in 98 patients with β -thalassemia receiving long-term hemotransfusion therapy. During the period of 12–14 months 5–8 courses of plasmapheresis (2–3 sessions each) together with hemotransfusion were carried out in 50 patients which resulted in persistent decrease of the level of intoxication and normalization of the liver function. Thus including plasmapheresis in complex treatment of the given patients contributes to considerable improvement of toxicological and biochemical parameters.

ВВЕДЕНИЕ

Как известно, проблема эндоинтоксикации приобрела большое значение в последнее десятилетие. Эндотоксикоз обуславливает тяжесть клинических проявлений, затрудняет проведение полноценной терапии, ухудшает прогноз при различных заболеваниях [1]. Особенно большую роль эндотоксикоз играет у гематологических больных, так как в его генезе «принимают участие» не только заболевания внутренних органов и систем организма: печени, почек, иммунной системы и т. п., но и само лечение.

Основой лечения больных с большой β -талассемией является длительная гемотрансфузионная терапия. Наряду с положительным воздействием, она способствует накоплению в организме железа, чрезмерное содержание которого может приводить к нарушению функции многих органов, что является одной из главных причин эндотоксикоза, наблюдающегося у этих пациентов.

Согласно современным представлениям, основным биохимическим маркером эндоинтоксикации и ее важнейшим патохимическим критерием являются неэлиминированные из организма конечные и промежуточные продукты обмена, так называемые среднемолекулярные олигопептиды (СМ) [2]. Степень их накопления в крови определяет тяжесть состояния больных с различной патологией [3, 4].

Помимо концентрации СМ, маркерами интоксикации могут служить некоторые лабораторные показатели, характеризующие функции органов и систем естественной детоксикации — печени, почек, легких, кишечника [5].

В доступной нам литературе мы не встретили работ, посвященных проблемам эндогенной интоксикации и методам ее коррекции у пациентов с заболеваниями, при которых гемотрансфузии являются жизненно необходимыми, в частности β -талассемией.

Целью настоящей работы явилось исследование эффективности традиционных и сочетанных

с ПА методов лечения в коррекции эндогенной интоксикации у больных с β -талассемией, находящихся на длительной гемотрансфузионной терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Закономерности развития эндогенной интоксикации исследованы у 98 больных с β -талассемией, находящихся на длительной гемотрансфузионной терапии, в возрасте от 6 до 30 лет. Пациенты были разделены на две группы.

Пациентам 1-й группы (50 человек) совместно с гемотрансфузионной терапией в течение 12–14 мес проводили курсы плазмафереза. За период выполнения гемотрансфузий проводили от 5 до 8 курсов ПА с частотой 1 курс ПА в 1–2 мес. За один курс проводили 2–3 сеанса с удалением по 300–800 мл плазмы крови. ПА проводили прерывистым способом: поэтапная эксфузия крови, разделение ее на плазму и эритроцитную массу при помощи центрифугирования, извлечение плазмы крови и реинфузия аутоэритроцитов больному.

Курсы ПА начинали проводить за 2–3 недели до предполагаемой гемотрансфузионной терапии и заканчивали за 5–7 дней до начала гемотрансфузий.

Диагноз β -талассемии ставили на основании повышения содержания фракции HbA₂ (свыше 3,5%) или HbF. Гемоглобиновые фракции определяли и у всех членов семьи больных. Одновременно исследовали другие показатели: осмотическую резистентность эритроцитов, гипохромию, ретикулоцитоз, «мишеневидные» эритроциты, базофильную зернистость.

Для оценки степени интоксикации у обследуемых больных определяли маркеры интоксикации: СМ по методу Н.И.Габриелян, лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) по формуле Кальф-Калифа, циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК), а также содержание общего белка, билирубина, трансаминаз (АЛТ, АсАТ), щелочной фосфатазы, мочевины и лактатдегидрогеназы (ЛДГ).

Для оценки достоверности полученных данных был применен параметрический критерий Стьюдента. Для статистической обработки результатов исследования использовали статистическую программу «Statistica 6».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ полученных данных (табл. 1) показал, что у больных с β -талассемией отмечено достоверное повышение содержания СМ, которое превос-

Таблица 1

Влияние плазмафереза на маркеры интоксикации у больных с β -талассемией

Показатели	Здоровые люди	Периоды исследования		
		3–7-е сутки 2-я группа (n=25) 1-я группа (n=25)	2–3 мес 2-я группа (n=22) 1-я группа (n=23)	более 12 мес 2-я группа (n=19) 1-я группа (n=21)
Среднемолекулярные олигопептиды, усл. ед.	164,2±11,3	330,4±20,6	335,5±21,2	327±18,6
		270±20,1***	217±17,4***	182,6±14,2* **
Лейкоцитарный индекс интоксикации	1,29±0,13	2,79±0,5	2,67±0,3	2,8±0,5
		2,12±0,3**	2,02±0,2***	1,62±0,4**
Циркулирующие иммунные комплексы, усл. ед.	60,4±6,5	126±6,2	129,0±5,1	143,0±4,3
		108±4,2***	68±4,5* **	60,4±4,2***
Аспаратаминотрансфераза, мкмоль/(ч • мл)	0,29±0,02	0,64±0,09	0,63±0,07	0,59±0,09
		0,62±0,1	0,47±0,04* **	0,32±0,07* **

Примечание. Здесь и в табл. 2: в числителе приведены данные больных 2-й группы (без применения ПА), в знаменателе — больных 1-й группы (с применением ПА).

* — $p < 0,05$ – $0,01$ по сравнению с величинами, полученными без применения ПА (в числителе).

Во 2-ю группу вошли 48 больных с большой формой β -талассемии. Гемотрансфузии у пациентов этой группы проводили без ПА. Гемотрансфузии осуществляли из расчета 20–40 мл/кг массы тела эритроцитной массы каждые 4–6 недель до повышения содержания гемоглобина до 110–130 г/л. Десферал вводился в течение 7–10 дней ежемесячно из расчета 30–40 мг/кг массы тела (содержание ферритина более 1500 нг/мл).

Ходит показатели, характерные для здоровых людей, в 2 раза (330,4±20,6, $p < 0,001$). Подтверждением наличия выраженной интоксикации явилось также повышение содержания ЛИИ, ЦИК и АсАТ (соответственно 2,79±0,5, 126±6,2 и 0,64±0,09) по сравнению со здоровыми людьми ($p < 0,01$).

Хорошо известно, что интоксикация прогрессирует особенно при несостоятельности трех основных защитных систем организма — иммунной, монооксигеназной (печень) и экскреторной (поч-

ки). При большой форме β -талассемии вследствие отложения железа в различных органах, в том числе ткани печени, развивается печеночная недостаточность, что подтверждается значительным повышением содержания АсАТ и общего билирубина в сыворотке крови по сравнению с аналогичными показателями у здоровых людей (табл. 2).

тивными показателями которой являются достоверное снижение концентрации СМ, ЛИИ и ЦИК, по сравнению с аналогичными показателями в группе больных без применения ПА.

Продолжение проведения ПА в комплексной гемотрансфузионной терапии ведет к еще большему снижению концентрации указанных выше

Таблица 2

Влияние плазмафереза на показатели функции печени у больных с β -талассемией

Показатели	Здоровые люди	Периоды исследования		
		3–7-е сутки 2-я группа (n=50) 1-я группа (n=48)	2–3 мес 2-я группа (n=45) 1-я группа (n=48)	более 12 мес 2-я группа (n=40) 1-я группа (n=47)
Билирубин сыворотки крови, мкмоль/л	17,9±0,7	42,7±4,6 38±3,5	43,4±3,1 24,4±2,68**	44,7±2,8 18,3±2,1***
Общий белок, г/л	69,5±1,9	75,2±4,2 69,4±2,1	73,4±2,2 67,3±3,5	75,6±4,3 66,5±2,3
Аспаратаминотрансфераза, мкмоль/(ч·мл)	0,29±0,02	0,64±0,09 0,62±0,1	0,63±0,07 0,47±0,04*	0,59±0,09 0,32±0,07***
Аланинаминотрансфераза, мкмоль/(ч·мл)	0,21±0,02	0,38±0,03 0,38±0,06	0,39±0,02 0,35±0,03	0,38±0,04 0,25±0,04
Щелочная фосфатаза, ед./л	93,3±13,2	247,5±28,7 250,6±25,5	245,6±39,1 207±26,5	212±33,5 141±22,6*
Мочевина, ммоль/л	6,1±1,3	3,62±0,3 3,2±0,2	3,81±0,4 4,8±0,3	4,1±0,5 5,4±0,28*
Лактатдегидрогеназа, ед./л	149,2±12,5	388,4±34,6 391,2±30,1	382,4±33,6 379,5±29,6	379,2±28,5 201,2±29,2***

Исследование закономерностей развития и течения эндотоксемии при проведении гемотрансфузионной терапии (без включения ПА в базовую схему терапии) выявило возрастание всех основных показателей интоксикации: СМ, ЛИИ, ЦИК и АсАТ, которые сохранялись повышенными за все время проведения гемотрансфузионной терапии (в течение 12 мес и более). Не установлено достоверных различий в уровне исследуемых показателей через 12 мес после начала проведения гемотрансфузионной терапии, относительно аналогичных значений, полученных в начале проведения гемотрансфузий без ПА.

В группе больных, получавших в составе гемотрансфузионной терапии регулярные курсы ПА, наблюдалось неуклонное снижение маркеров интоксикации.

Следует также отметить, что за весь период исследований величины СМ, ЛИИ, ЦИК и АсАТ в группе лиц, получавших регулярные курсы ПА, были достоверно ниже показателей, выявленных у пациентов с β -талассемией, в схеме гемотрансфузионной терапии которых ПА не предусматривался. Эффективность включения ПА в схему гемотрансфузионной терапии при большой форме β -талассемии отмечается уже через неделю после начала комбинированной терапии, объек-

маркеров интоксикации. Значительное снижение токсичности плазмы при продолжительном применении ПА подтверждается также изменениями концентрации фермента АсАТ, достоверное снижение которого отмечается как по отношению к группе больных без применения ПА ($p < 0,001$), так и по сравнению с аналогичными больными в начале терапии с применением ПА ($p < 0,01$).

При анализе результатов биохимических тестов (см. табл. 2), отражающих в первую очередь функцию органов естественной детоксикации, выявлены достоверные различия для ряда показателей в исследуемых группах больных через 2–3 мес, после начала комбинированной терапии; для билирубина сыворотки крови — $24,4 \pm 2,68$, для АсАТ — $0,47 \pm 0,04$ по сравнению с показателями в группе пациентов без ПА ($p < 0,05$ – $0,01$ соответственно). Однако наиболее выраженные изменения биохимических тестов отмечаются в более отдаленные сроки при проведении комбинированной гемотрансфузионной терапии.

Данные, полученные спустя 12 мес и более с начала применения ПА, свидетельствуют о снижении концентрации большинства биохимических показателей: билирубина, фермента АсАТ, щелочной фосфатазы, мочевины и ЛДГ по

сравнению с показателями в группе пациентов без применения ПА ($p < 0,05-0,001$).

Как видно из приведенных выше результатов исследований, при большой форме β -талассемии динамика маркеров интоксикации в ходе проведения комбинированной гемотрансфузионной терапии следует изменениям биохимических показателей, что свидетельствует о том, что в патогенезе эндоинтоксикации при талассемических синдромах участвует комплекс факторов, среди которых снижение функции печени играет важную роль.

Сохранение состояния интоксикации, а в некоторых случаях и усиление ее проявлений при проведении регулярной гемотрансфузионной терапии показывает, что гемотрансфузии, несмотря на улучшение гематологической и биохимической картины болезни, в полной мере не способны уменьшать проявления интоксикации у пациентов с большой формой β -талассемии, находящихся на длительной гемотрансфузионной терапии, о чем свидетельствуют результаты лечения больных контрольной группы.

Следует отметить, что такие показатели периферической крови, как пикноз, фрагментация

ядер, вакуолизация цитоплазмы, токсическая зернистость лейкоцитов, свидетельствующие, как правило, о выраженной интоксикации, у пациентов с гематологическими заболеваниями может быть затруднена.

Недостаточно информативными являются также клинические симптомы болезни, в частности утомляемость, головная боль, снижение аппетита, нарушения со стороны нервной системы, которые могут возникать в результате анемии, перегрузки железом, ведущих к дисфункциям многих органов и систем организма.

ВЫВОДЫ

1. У больных с большой формой β -талассемии, находящихся на длительной гемотрансфузионной терапии, наблюдается значительное повышение концентрации маркеров интоксикации и других биохимических показателей.

2. Включение плазмафереза в комплексную терапию данных пациентов способствует существенному улучшению токсикологических и биохимических параметров организма.

ЛИТЕРАТУРА

1. Саркисян А.П., Дуткевич И.Г., Селиванов Е.А. и др. Особенности диагностики и лечения эндотоксикозов у гематологических больных // Эфферентная терапия.— 2001.— Т. 7, № 1.— С. 19–22.
2. Химкина Л.Н., Добротина Н.А., Копытова Т.В. Значение эндогенной интоксикации при хронических дерматозах. Методы коррекции // Вестн. дерматол.— 2001.— № 5.— С. 40–43.
3. Малахова М.Я., Зубаткина О.В., Совершаева С.Л. Оценка эндогенной интоксикации у населения, проживающего в различных экологических условиях севера и северо-запада России // Эфферентная терапия.— 1998.— Т. 4, № 2.— С. 50–56.
4. Эндогенные интоксикации. Международный симпозиум: Тез. докл.— СПб., 1994.— 276 с.
5. Неймарк А.И., Тютиков В.В. Методы экстракорпоральной гемокоррекции в лечении различных форм сепсиса.— Барнаул, 1998.— 93 с.

Поступила в редакцию 30.08.2005 г.
Рецензент В.А. Воинов.

УДК 576.3/4:611–018.51:616.931:616.31

РЕОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КРОВИ, ПРОНИЦАЕМОСТЬ МЕМБРАН ЭРИТРОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ С ТОНЗИЛЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

О.И.Кулапина, В.Ф.Киричук, И.А.Зайцева, И.А.Утц
Саратовский государственный медицинский университет, Россия

REOLOGICAL PROPERTIES OF BLOOD, PERMEABILITY OF ERYTHROCYTE MEMBRANES IN PATIENTS WITH TONSILLAR PATHOLOGY

O.I.Kulapina, V.F.Kirichuk, I.A.Zaitseva, I.A.Uts
Saratov state medical university, Russia

© Коллектив авторов, 2006 г.

Проведено комплексное исследование реологических свойств крови и проницаемости мембран эритроцитов у больных с лакунарными ангинами и паратонзиллитами в зависимости от формы и периода заболевания. Показано, что при нормализации клинической картины заболевания не происходит полного восстановления реологических свойств крови за счет сохранения повышенной вязкости крови и пониженной деформируемости эритроцитов, не наблюдается полного восстановления проницаемости мембран эритроцитов, что свидетельствует о нарушенной функции эритроцитов.

A complex study of rheological properties of blood and permeability of erythrocyte membranes in patients with lacunar tonsillitis and paratonsillitis depending on the form and stage of the disease. It has been shown that in normalization of clinical picture of the disease complete recovery of rheological properties of blood does not occur at the expense of preservation of increased viscosity of blood and lowered deformity of erythrocytes. Complete recovery of permeability of erythrocyte membranes is not observed which is indicative of the damaged function of erythrocytes.

ВВЕДЕНИЕ

Реологические свойства крови и проницаемость мембран эритроцитов играют значительную роль в осуществлении нормальной циркуляции крови и большинства жизненно важных клеточных функций организма [1–3]. Определение характера и глубины нарушений реологических свойств крови при различных заболеваниях имеет большое значение для выяснения патогенеза возникающих патоморфологических и биохимических сдвигов и осуществления рациональной терапии [4, 5].

Метаболические процессы, протекающие в клетках крови, при клинической патологии отражают реакцию всего организма [6]. В качестве естественной модели для исследования общих характеристик, в том числе проницаемости всех биологических мембран, наиболее удобны эритроциты, так как была доказана корреляция между изменениями свойств эритроцитов и клеточных мембран внутренних органов [6, 7]. К настоящему времени недостаточно изучен вопрос о проницаемости мембран эритроцитов для воды. Вместе с тем обменно-жидкостный фактор играет немаловажную роль [8].

Нерациональная терапия ангин — нередкая причина формирования хронического тонзиллита, причем удельный вес последнего в различных возрастных группах значительно различается [9].

Настоящая работа посвящена изучению особенностей реологических свойств крови и проницаемости мембран эритроцитов у пациентов с тонзиллярной патологией, выявлению характера этих изменений на фоне проводимой терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы 140 больных (взрослых и детей) с лакунарными ангинами и паратонзиллитами, находившихся на лечении на кафедре детских инфекционных болезней СГМУ (ММУ «5-я детская инфекционная больница», Саратов). Средний возраст $20,8 \pm 2,1$ года. В качестве контрольной группы были обследованы 32 здоровых человека, которые по возрасту были разделены на две группы. Средний возраст в 1-й контрольной группе (12 человек) составил $14,2 \pm 2,0$ года, во 2-й контрольной группе (20 человек) — $27,4 \pm 1,8$ года. Средний возраст пациентов группы контроля составил $20,25 \pm 1,82$ года.

В зависимости от диагноза и возраста больные были разделены на группы. Больных с лакунарной ангиной было 83 человека (59%) (средний возраст $19,85 \pm 2,05$ года), из них в возрасте 9–16 лет — 41 человек (средний возраст $13,5 \pm 1,2$ года), 17–31 года — 42 человека (средний возраст $26,2 \pm 2,1$ года). Группу больных с паратонзиллитами составили 57 пациентов (41%), из них в возрасте от 9 до 16 лет — 19 человек (средний возраст $14,5 \pm 1,7$ года), от 17 до 31 года — 38 человек (средний возраст $26,8 \pm 1,6$ года).

Базисное лечение больных с ангинами и паратонзиллитами включало в себя механически и химически щадящую диету, дезинтоксикационную терапию, парентеральное введение антибиотиков, назначение антипиретиков, витаминов, десенсибилизирующих средств, а также местную обработку. У больных с паратонзиллитами при необходимости проводили вскрытие паратонзиллярного абсцесса.

При бактериоскопическом исследовании слизи из зева у больных выделены зеленящий стрептококк, гемолитический стрептококк, золотистый стафилококк, причем у ряда пациентов отмечалась ассоциация зеленящего и гемолитического стрептококков, зеленящего стрептококка и золотистого стафилококка.

Антибиотики пенициллинового ряда (бензилпенициллин, ампициллин, оксациллин) получали 105 (75%) больных с тонзиллярной патологией. Аминогликозиды (гентамицин) получали 15% больных (21 пациент) с ангинами и паратонзиллитами. У 4 (2,9%) пациентов применялся линкомицин, у 10 (7,1%) человек использовались два антибиотика — ампициллин и гентамицин. Курс лечения антибиотиками составлял 5–7 дней.

Исследования реологических свойств крови проводились с использованием отечественного ротационного вискозиметра АКР-2 в диапазоне скоростей сдвига от 200 с^{-1} до 20 с^{-1} . Индекс агрегации эритроцитов (ИАЭ) и индекс деформируемости эритроцитов (ИДЭ) рассчитывали по данным измерения вязкости цельной крови при 200 с^{-1} , 100 с^{-1} и 20 с^{-1} [10]. Измерение вязкости плазмы крови проводилось при скорости сдвига 100 с^{-1} . Гематокритный показатель определяли общепринятым в клинической практике методом — центрифугированием в капилляре крови, стабилизированной натрия цитратом. По отношению показателя гематокрита к вязкости крови при 200 с^{-1} вычислялся показатель эффективности доставки кислорода в ткани (Ht/η) [10].

Физико-химические параметры эритроцитов периферической крови у больных с тонзиллярной патологией определяли методом спектра мутности [11, 12], расчет проводили по формулам, представленным в работе Н.И.Зрячкина и соавт. (2001) [12].

Проницаемость мембран эритроцитов изучалась по изменению трех физико-химических показателей: концентрации (г/100 мл), содержанию (пг) сухого вещества в эритроците и содержанию (%) воды в эритроците.

Для оценки нарушений проницаемости мембран эритроцитов нами был предложен показатель проницаемости мембран эритроцитов (ППМЭ, усл. ед.), который представляет собой отношение содержания воды в эритроците (Св) к концентрации сухого вещества в эритроците (С%) [13].

Определение содержания β -лактамных антибиотиков и аминогликозидов в сыворотке крови проводили с применением потенциометрических сенсоров [14, 15].

Пациентов обследовали в период разгара болезни (при поступлении в стационар) и в периоде ранней реконвалесценции (на 5–6-е сутки после лечения).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась в соответствии с общепринятыми принципами на ПЭВМ при использовании пакета электронных таблиц Microsoft Excel 7.0 и графического редактора Microsoft Graf 5.0. Вычислялись средние значения, стандартная ошибка, стандартное отклонение, максимальное и минимальное значение, доверительный интервал, двухвыборочный t-тест Стьюдента, коэффициент корреляции Пирсона.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Симптомы интоксикации (слабость, вялость, головная боль) наблюдались у всех больных с ангинами и паратонзиллитами. Нами оценивался лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ), который характеризует состояние иммунитета, тяжесть заболевания, прогнозирует течение болезни [16], отражает уровень эндогенной интоксикации и тканевого распада (по формуле Я.Я.Кальф-Калифа). Нормальные значения ЛИИ — $0,3–0,5$ усл. ед.

При поступлении в стационар до начала лечения у больных сангинами и паратонзиллитами различных возрастных групп ЛИИ составлял $2,91 \pm 0,40 \dots 3,52 \pm 0,46$ усл. ед., а на фоне антибактериального лечения снижался до $0,53 \pm 0,09 \dots 0,80 \pm 0,12$ усл. ед.

У больных с лакунарной ангиной обеих возрастных групп динамика клинических показателей носила однотипный характер. Длительность гипертермии составила $2,40 \pm 0,12$ суток, симптомы интоксикации купировались через $2,47 \pm 0,12$ суток. Жалобы на боль в горле при глотании сохранялись в течение $5,15 \pm 0,43$ суток. Налеты на миндалинах исчезали через $4,75 \pm 0,41$ суток, гиперемия зева — через $6,04 \pm 0,23$ суток. Болезненность регионарных лимфоузлов отмечалась в течение $2,35 \pm 0,26$ суток.

При сравнении продолжительности выявления клинических симптомов у больных с ангинами разных возрастных групп статистически достоверных различий не выявлено ($p > 0,05$).

В процессе лечения в группе больных с паратонзиллитами симптомы интоксикации (вялость, слабость, головная боль) исчезали через $3,52 \pm 0,18$ суток от начала терапии. Длительность гипертермии составляла $2,60 \pm 0,16$ дня. Местные воспалительные изменения в виде инфильтрации околоминдаликовой клетчатки купировались через $4,72 \pm 0,25$ суток. Боль в ротоглотке и тризм жевательной мускулатуры у взрослых больных сохранялись в течение $4,05 \pm 0,21$ и $2,57 \pm 0,17$ суток соответственно. Явления регионарного лимфаденита наблюдались в течение $3,50 \pm 0,21$ суток.

Не выявлено статистически достоверных различий при сравнении продолжительности клинических симптомов у больных с паратонзиллитами обеих возрастных групп ($p > 0,05$).

В показателях реологических свойств крови и физико-химических параметрах эритроцитов двух групп контроля не выявлено статистически достоверных различий ($p > 0,05$) (табл. 1, 2).

возрастных группах до и на фоне лечения у больных с ангинами не обнаружено.

Между показателями ИАЭ и ИДЭ у больных с ангинами обеих возрастных групп до лечения выявлены статистически достоверные различия ($p_3 > 0,01$). При сравнении вязкости плазмы крови, показателя гематокрита и степени эффективности доставки кислорода в ткани у больных обеих возрастных групп до лечения статистически достоверных различий не обнаружено ($p_3 > 0,05$).

У больных с ангинами обеих возрастных групп в процессе лечения изменения реологических показателей крови имеют однотипный характер: на фоне антибактериальной терапии происходит восстановление реологических свойств крови при больших скоростях сдвига (200 с^{-1} , 150 с^{-1} , 100 с^{-1}). Однако при малых скоростях сдвига (50 с^{-1} , 20 с^{-1}) вязкость цельной крови остается повышенной у больных в возрасте 9–16 лет — в среднем на 10 %, а у больных с ангинами в возрасте 17–31 года — на 9,7% (см. табл. 1). На 5–6-е сутки лечения у больных с ангинами оставался статистически достоверно сниженным только ИДЭ. ИАЭ, вязкость плазмы крови, показатель гематокрита

Таблица 1

Вязкость крови (мПа·с) у больных с ангинами до и на фоне лечения антибиотиками ($M \pm m$)

Скорость сдвига, с^{-1}	Группы контроля		Больные до лечения		Больные на фоне лечения	
	1-я (n=12)	2-я (n=20)	9–16 лет	17–31 год	9–16 лет	17–31 год
200	$3,22 \pm 0,13$	$3,21 \pm 0,09$	$3,62 \pm 0,07$ $p_1 < 0,01$	$3,46 \pm 0,05$ $p_1 < 0,01$	$3,32 \pm 0,05$ $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,01$	$3,40 \pm 0,06$ $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$
150	$3,23 \pm 0,11$	$3,15 \pm 0,09$	$3,59 \pm 0,07$ $p_1 < 0,01$	$3,42 \pm 0,06$ $p_1 < 0,01$	$3,32 \pm 0,09$ $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,01$	$3,40 \pm 0,09$ $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$
10	$3,35 \pm 0,07$	$3,33 \pm 0,09$	$3,67 \pm 0,08$ $p_1 < 0,01$	$3,62 \pm 0,07$ $p_1 < 0,01$	$3,41 \pm 0,12$ $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$	$3,52 \pm 0,12$ $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$
50	$3,41 \pm 0,12$	$3,38 \pm 0,11$	$3,98 \pm 0,10$ $p_1 < 0,001$	$3,84 \pm 0,08$ $p_1 < 0,001$	$3,75 \pm 0,09$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$	$3,80 \pm 0,09$ $p_1 < 0,01$ $p_2 > 0,05$
20	$3,83 \pm 0,08$	$3,81 \pm 0,13$	$4,54 \pm 0,13$ $p_1 < 0,001$	$4,38 \pm 0,04$ $p_1 < 0,001$	$4,22 \pm 0,14$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$	$4,08 \pm 0,05$ $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,001$

Примечание: p_1 — различия по сравнению с группой контроля; p_2 — различия по сравнению с данными до лечения. Здесь и в табл. 2–4: n — число больных.

Нарушения реологических свойств крови выявлялись у 90,3% больных с ангинами. Увеличение вязкости крови при всех скоростях сдвига до начала лечения было в обеих возрастных группах (см. табл. 1). Также повышались индекс агрегации эритроцитов, показатель гематокрита, вязкость плазмы крови, отмечалось снижение ИДЭ и показателя эффективности доставки кислорода в ткани по сравнению с контролем (см. табл. 2).

Статистически достоверных различий между показателями вязкости цельной крови в обеих

нормализовались и статистически достоверно не отличались от показателей в группе контроля ($p_1 > 0,05$).

В период разгара заболевания статистически достоверных отличий между показателями реологических свойств крови обеих возрастных групп не выявлено ($p_3 > 0,05$; см. табл. 2).

Нарушение проницаемости клеточных мембран эритроцитов выявлены у 90,4% больных с ангинами обеих возрастных групп (см. табл. 2). Однако у больных в возрасте 9–16 лет пока-

Таблица 2

Показатели реологических свойств крови и физико-химические параметры эритроцитов у больных с ангинами до и на фоне лечения антибиотиками (M±m)

Показатели	Группы контроля		Больные до лечения		Больные на 5–6-е сутки лечения	
	1-я (n=12)	2-я (n=20)	9–16 лет	17–31 год	9–16 лет	17–31 год
Показатель гематокрита, %	35,6±0,75	35,0±0,88 p>0,05	38,22±0,78 p ₁ <0,01	37,5±0,87 p ₁ <0,05 p ₃ >0,05	35,57±0,79 p ₁ >0,05 p ₂ <0,01	35,90±0,91 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05
Вязкость плазмы крови, мПа·с	1,21±0,01	1,17±0,02 p>0,05	1,32±0,03 p ₁ <0,01	1,31±0,08 p ₁ <0,05 p ₃ >0,05	1,23±0,02 p ₁ >0,05 p ₂ <0,01	1,18±0,07 p ₁ >0,05 p ₂ <0,05 p ₃ >0,05
ИАЭ, усл. ед.	1,16±0,04	1,21±0,02 p>0,05	1,323±0,01 p ₁ <0,001	1,27±0,01 p ₁ <0,01 p ₃ <0,01	1,230±0,018 p ₁ >0,05 p ₂ <0,001	1,23±0,03 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05
ИДЭ, усл. ед.	1,043±0,003	1,048±0,002 p>0,05	1,007±0,006 p ₁ <0,001	1,023±0,005 p ₁ <0,001 p ₃ <0,01	1,020±0,005 p ₁ <0,001 p ₂ <0,05	1,028±0,004 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05 p ₃ <0,01
Показатель эффективности доставки кислорода в ткани	11,0±0,12	10,9±0,15 p>0,05	10,50±0,11 p ₁ <0,01	10,81±0,12 p ₁ <0,05 p ₃ >0,05	10,71±0,13 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05	10,52±0,13 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05 p ₃ >0,05
Концентрация сухого вещества в эритроците, г/100 мл	44,30±0,27	44,20±0,23 p>0,05	43,74±0,12 p ₁ <0,01	43,12±0,46 p ₁ <0,01 p ₃ >0,05	44,34±0,79 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05	43,25±0,41 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05
Содержание воды в эритроците, %	66,00±0,20	66,01±0,30 p>0,05	67,07±0,24 p ₁ <0,01	67,72±0,30 p ₁ <0,001 p ₃ >0,05	66,84±0,50 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05	67,51±0,24 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05
ППМЭ, усл. ед.	1,49±0,01	1,50±0,01 p>0,05	1,53±0,01 p ₁ <0,01	1,57±0,01 p ₁ <0,01 p ₃ <0,05	1,51±0,01 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05	1,56±0,01 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05 p ₃ <0,05

Примечание: p — различия по сравнению с 1-й группой контроля; p₁ — различия по сравнению с контролем; p₂ — различия по сравнению с данными до лечения; p₃ — различия по сравнению с показателями группы больных 9–16 лет. Пояснения в тексте.

затель проницаемости мембран эритроцитов (ППМЭ) при поступлении в стационар составлял 1,53±0,01 усл. ед. (p₃<0,01) и нормализовался к 5–6-м суткам антибактериального лечения — до 1,51±0,01 усл. ед. (p₃>0,05)

У больных с ангинами в возрасте от 17 до 31 года при исследовании до лечения ППМЭ составлял 1,57±0,01 усл. ед. (p₁<0,01) и оставался повышенным на фоне лечения — 1,56±0,01 усл. ед. (p<0,001). У пациентов 17–31 года ППМЭ был достоверно выше как до, так и на фоне проводимого лечения, чем у больных 9–16 лет (p₃<0,05).

Комплексная оценка реологических свойств крови и проницаемости эритроцитных мембран проведена также у больных с паратонзиллитами. Нарушения микроциркуляции и реологических свойств крови были выявлены у 96,2% больных.

У пациентов в возрасте 9–16 лет вязкость цельной крови при всех скоростях сдвига была достоверно выше по сравнению с группой контроля в среднем на 37,9%, у взрослых — на 20,1% (p₁<0,001) (табл. 3).

Показано, что воспалительный процесс у больных с паратонзиллитами в значительной мере определяет нарушения реологических свойств крови: происходит повышение вязкости цельной крови при всех скоростях сдвига, вязкости плазмы крови, показателя гематокрита, агрегационных свойств эритроцитов, снижаются ИДЭ и эффективность доставки кислорода в ткани (табл. 4).

Характер гемореологических сдвигов в динамике лечения оказался одинаковым в обеих возрастных группах больных с паратонзиллитами: сохранялось статистически достоверно повышенная вязкость крови при всех скоростях сдвига, причем

Таблица 3

Вязкость крови (мПа · с) у больных с паратонзиллитами до и на фоне лечения антибиотиками (M±m)

Скорость сдвига, с ⁻¹	Больные до лечения		Больные на 5–6-е сутки лечения	
	9–16 лет	17–31 год	9–16 лет	17–31 год
200	4,29±0,17 p ₁ <0,001	3,76±0,11 p ₁ <0,001	3,80±0,13 p ₁ <0,01 p ₂ <0,01	3,67±0,04 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05
150	4,26±0,17 p ₁ <0,001	3,74±0,10 p ₁ <0,001	3,80±0,13 p ₁ <0,01 p ₂ <0,01	3,68±0,03 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05
100	4,40±0,16 p ₁ <0,001	3,87±0,12 p ₁ <0,001	3,90±0,13 p ₁ <0,01 p ₂ <0,01	3,75±0,04 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05
50	4,83±0,19 p ₁ <0,001	4,02±0,13 p ₁ <0,001	4,15±0,18 p ₁ <0,01 p ₂ <0,01	3,97±0,05 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05
20	5,80±0,18 p ₁ <0,001	4,94±0,13 p ₁ <0,001	4,75±0,13 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	4,65±0,05 p ₁ <0,001 p ₂ <0,05

Примечание: p₁ — различия по сравнению с контролем; p₂ — различия по сравнению с данными до лечения; p₃ — различия по сравнению с показателями группы больных 9–16 лет.

изменения были более выражены на малых скоростях сдвига. В процессе лечения оставался статистически достоверно сниженным ИДЭ в обеих возрастных группах. ИАЭ, вязкость плазмы крови, показатель гематокрита в обеих возрастных группах нормализовались и были статистически неотличимы от показателей контрольной группы (см. табл. 3). На фоне проводимого лечения в возрастных группах больных статистически достоверно различался только показатель эффективности доставки кислорода в ткани (p₁<0,01).

Изменения физико-химических параметров эритроцитов выявлялись у 96,3% больных с паратонзиллитами и имели наиболее выраженный характер (см. табл. 4). При поступлении в стационар до начала лечения концентрация и содержание сухого вещества в эритроците были снижены, а содержание воды — повышено (p₁<0,05). На фоне антибактериальной терапии к 5–6-м суткам лечения не происходило полного восстановления всех физико-химических параметров эритроцитов (p₁<0,05).

ППМЭ был повышен у больных с паратонзиллитами обеих возрастных групп (см. табл. 4). Так, показатель проницаемости мембран эритроцитов в возрастной группе от 9 до 16 лет до лечения составлял 1,57±0,01 усл. ед. (p₁<0,01), а в группе больных от 17 до 31 года — 1,60±0,01 усл. ед.

(p<0,05). На фоне лечения проницаемость клеточных мембран эритроцитов оставалась повышенной в обеих возрастных группах — ППМЭ составлял 1,56±0,01 усл. ед., что свидетельствует о сохранении нарушенной функции эритроцитов и необходимости дальнейшего применения антибактериальных препаратов.

ВЫВОДЫ

1. Воспалительный процесс у больных с тонзиллярной патологией в значительной мере определяет нарушения реологических свойств крови.

2. У ряда пациентов при нормализации клинической картины не происходит полного восстановления реологических свойств крови за счет сохранения повышенной вязкости крови и сниженной деформируемости мембран эритроцитов.

3. Одновременно у ряда больных не наблюдается полного восстановления проницаемости мембран эритроцитов, что свидетельствует о сохранении нарушенной функции эритроцитов.

4. Указанные обстоятельства требуют проведения у этих пациентов дополнительной терапии, несмотря на нормализацию клинической картины.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мишук И.И. Изменение реологических свойств крови у тяжелобольных и их коррекция // Анест. и реаниматол.— 1993.— № 6.— С. 70–74.
2. Ройтман Е.В., Фирсов Н.Н., Дементьева М.Г. и др. Термины, понятия и подходы к исследованиям реологии крови в клинике // Тромбоз, гемостаз и реология.— 2000.— № 3.— С. 5–12.
3. Антонова Т.В., Николаенко С.Л., Лиознов Д.А. Оценка течения инфекционного процесса по состоянию мембран лимфоцитов периферической крови // Клини. лаб. диагн.— 1999.— № 7.— С. 23–24.

Таблица 4

Показатели реологических свойств крови и физико-химические параметры эритроцитов у больных с паратонзиллитами до и на фоне лечения (M±m)

Показатели	Больные до лечения		Больные на 5–6-е сутки лечения	
	9–16 лет (n=19)	17–31 год (n=38)	9–16 лет (n=19)	17–31 год (n=38)
ИАЭ, усл. ед.	1,32±0,02 p ₁ <0,001	1,28±0,01 p ₁ <0,01 p ₃ <0,01	1,25±0,07 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05	1,24±0,02 p ₃ >0,05
ИДЭ, усл. ед.	1,005±0,009 p ₁ <0,001	1,019±0,004 p ₁ <0,001 p ₃ >0,05	1,021±0,006 p ₁ <0,01 p ₂ <0,05	1,028±0,007 p ₃ >0,05
Вязкость плазмы крови, мПа·с	1,35±0,02 p ₁ <0,001	1,35±0,05 p ₁ <0,05 p ₃ >0,05	1,23±0,06 p ₁ >0,05 p ₂ <0,05	1,18±0,08 p ₃ >0,05
Показатель гематокрита, %	38,36±1,36 p ₁ <0,05	38,90±0,86 p ₁ <0,01 p ₃ >0,05	34,30±0,30 p ₁ >0,05 p ₂ <0,01	35,30±0,93 p ₃ <0,001
Степень доставки кислорода к тканям, отн. ед.	8,94±0,11 p ₁ <0,001	10,31±0,13 p ₁ <0,01 p ₃ <0,001	9,02±0,12 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05	9,61±0,11 p ₃ <0,001
Концентрация сухого вещества в эритроците, г/100 мл	43,13±0,17 p ₁ <0,001	42,41±0,28 p ₁ <0,001	43,35±0,24 p ₁ <0,01 p ₂ >0,05	43,53±0,27 p ₁ <0,05 p ₂ <0,001
Содержание воды в эритроците, %	67,73±0,18 p ₁ <0,001	68,18±0,14 p ₁ <0,001	67,63±0,25 p ₁ <0,01 p ₂ >0,05	67,28±0,25 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001
ППМЭ, усл. ед.	1,57±0,03 p ₁ <0,01	1,60±0,04 p ₁ <0,01	1,56±0,02 p ₁ <0,01 p ₂ >0,05	1,56±0,02 p ₁ <0,01 p ₂ >0,05

Примечание: p₁ — различия по сравнению с контролем; p₂ — различия по сравнению с данными до лечения; p₃ — различия по сравнению с показателями группы больных 9–16 лет. Пояснения в тексте.

- Johnsson R., Frick M.H., Valb M., Voupio P. Red cell flexibility and oxygen affinity in patient with angina pectoris and normal coronary arteries // Amer. Clin. Res.— 1987.— Vol. 13, № 3.— С. 77–80.
- Шамсиев Д.Ф. Реологические свойства эритроцитов у больных с гнойно-воспалительными заболеваниями носа и околоносовых пазух // Вестн. оториноларингологии.— 2001.— № 1.— С. 22–23.
- Михайлович В.А., Марусанов В.В., Бичун А.Б., Доманская И.А. Проницаемость эритроцитарных мембран и сорбционная способность эритроцитов — оптимальные критерии тяжести эндогенной интоксикации // Анест. и реаниматол.— 1993.— № 5.— С. 66–69.
- Katani G., Low C.L., Valerie T.T.H., Chui W.K. HPLC determination of cefazolin in plasma, urine and dialysis fluid // J. Pharm. Pharmacol.— 1998.— № 50.— P. 118.
- Кулапина О.И., Киричук В.Ф., Барагузина В.В. Влияние неорганических и органических веществ на проницаемость эритроцитарных мембран / Деп. ВИНТИТИ М. № 24-В-2004.— 13 с.
- Пальчун В.Т., Полякова Т.С., Романова О.Н. Лечебно-диагностические подходы к проблеме хронического тонзиллита // Вестн. оториноларингологии.— 2001.— № 1.— С. 4–7.
- Добровольский Н.А., Лопухин Ю.М., Парфенов А.С., Пешков А.В. Анализатор вязкости крови // Реологические исследования в медицине.— Вып. 1.— М., 1997.— С. 45–51.
- Кленин В.И. Термодинамика систем с гибкоцепными полимерами.— Саратов: Изд-во Саратов. ун-та, 1995.— 736 с.
- Зрячкин Н.И., Зайцева И.А., Кленин В.И. и др. Изучение проницаемости клеточных мембран эритроцитов у больных с дифтерией ротоглотки методом спектра мутности // Эфферентная терапия.— 2001.— Т. 7, № 3.— С. 63–66.
- Кулапина О.И. Реологические свойства крови и проницаемость эритроцитарных мембран у больных ангинами и паратонзиллитами: Автореф. дисс.... канд. мед. наук.— Саратов, 2002.— 25 с.
- Кулапина Е.Г., Барагузина В.В., Кулапина О.И. Ионоселективные электроды для определения антибиотиков пенициллинового ряда в биологических жидкостях и лекарственных формах // Журн. аналит. химии.— 2004.— Т. 59, № 9.— С. 971–975.
- Кулапина Е.Г., Барагузина В.В., Кулапина О.И. Определение гентамицина и канамицина в биологических жидкостях и лекарственных препаратах // Хим.-фарм. журн.— 2004.— Т. 38, № 9.— С. 48–51.
- Писарев В.Ф. Лейкоцитарный индекс интоксикации при различных видах тонзиллярной патологии // Вест. оториноларингологии.— 2000.— № 1.— С. 32–33.

Поступила в редакцию 15.06.2005 г.
Рецензент И.Г.Дуткевич.

УДК 004.052.42:616-07-021.67

МЕТОДЫ ВЕРИФИКАЦИИ ДОНОЗОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ ОРГАНИЗМА

М.Я.Малахова, О.В.Зубаткина

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования,
Поморский государственный университет им.М.В.Ломоносова, Архангельск, Россия

VERIFICATION OF PRENOLOGIC CONDITIONS OF THE ORGANISM

M. Ya. Malakchova, O. V. Zubatkina

St. Petersburg medical academy of postgraduate studies, Pomor State University named
after M.V.Lomonosov, Archangelsk, Russia

© М.Я.Малахова, О.В.Зубаткина, 2006 г.

Проведена комплексная оценка химического гомеостаза на волонтерах, которые находились под наблюдением в течение 5 лет. Выполнен ряд биохимических и общеклинических исследований, дополнительно — биоэлектрографическое исследование биологических жидкостей и пальцев рук волонтеров методом газоразрядной визуализации. В результате проведенных исследований было установлено, что состояние предболезни может быть достаточно точно определено и количественно описано.

Complex assessment of chemical homeostasis was made in volunteers who had been supervised for 5 years. Biochemical and routine clinical studies were carried out, in addition to that a bioelectrographic study of biological fluids and fingers of volunteers by means of gas-discharge imaging was made. As a result of these studies it was found out that the condition preceding the onset of the disease can be defined fairly precisely and quantitatively described.

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день для практической медицины остается актуальным весь комплекс вопросов, касающихся выделения объективных и информативных критериев ранних изменений гомеостаза, обусловленных влиянием абиотических факторов, проведения своевременной коррекции экологически обусловленного метаболического статуса для улучшения качества жизни людей в техногенной среде.

Следует принять во внимание, что существующие методы обследования направлены в основном на диагностику нозологически очерченных форм патологии и не позволяют распознавать и дифференцировать преморбидные состояния. В то же время в большинстве случаев воздействия факторов малой интенсивности ответная реакция организма находится, как правило, на промежуточных стадиях перехода от состояния здоровья к болезни, не имеющих четко определенных границ [1, 2]. Необходимо знать критерии риска возникновения донозологических состояний, объективные методы оценки возможного развития патологии, пути, способствующие нивелированию эффектов действия факторов ма-

лой интенсивности и повышающие способность организма перестраиваться на новый уровень функционирования в соответствии с изменившимися условиями окружающей среды.

Известно, что физиологическая норма соответствует такому состоянию организма, когда все его системы находятся в динамическом равновесии с окружающей средой. Это происходит благодаря значительному количеству приспособительных реакций и систем регуляции, действие которых направлено на поддержание постоянства внутренней среды, сохранение гомеостаза. В конкретных условиях существования «зона оптимального функционирования» организма, его определенный функциональный уровень поддерживается метаболическими процессами, идущими в допустимых диапазонах изменчивости. Этот уровень может оставаться в целом постоянным или же быть представлен в виде переходных процессов с возвращением на прежние или выходом на иные уровни функционирования. В процессе адаптации в случаях неустойчивого равновесия между имеющимися и требуемыми функциональными резервами организма снижение интенсивности внешних возмущений сохраняет устойчивое состояние, а повышение ведет к потере струк-

турной устойчивости, т. е. возникает ситуация с непрогнозируемыми последствиями в результате развития деструктивных процессов [3–7].

Выраженная индивидуальная изменчивость типовых ответных реакций требует принципиально новых подходов к оценке состояний, предшествующих развитию патологии. Изначальное установление и последующий контроль метаболического статуса индивида в динамике позволяют своевременно регистрировать сдвиг обменных процессов: результирующий компенсаторный вариант адаптации или же развитие болезни, — своевременно начать коррекцию состояния организма. Логично, что для характеристики метаболического статуса следует единовременно определять как можно больше показателей гомеостаза организма.

Во второй половине XX в. были определены значения пределов изменчивости биохимических показателей организма здорового человека и установлена роль крайних вариантов нормы как основы для выявления людей с меньшими адаптивными возможностями и большей предрасположенностью к различным заболеваниям [8, 9]. Однако проведение множества методически различных общепринятых лабораторных исследований и определений нерационально, прежде всего из-за трудоемкости и экономической нецелесообразности. Кроме того, индивидуальная типология ответных реакций может существенно варьироваться даже у одного и того же человека в зависимости от морфофункционального состояния организма, а огромное разнообразие накапливающихся в организме соединений и их сочетаний не позволяет конкретизировать выбор и выделить надежный единый маркер развивающихся адаптационных процессов.

Метод, позволяющий одновременно регистрировать более 200 веществ низкой и средней молекулярной массы (ВНиСММ) различной природы, основан на анализе спектров поглощения в диапазоне длин волн 226–310 нм супернатантов, остающихся после осаждения крупномолекулярных белков биологических жидкостей [10]. Качественный и количественный состав исследуемых супернатантов, как и большинство биохимических показателей, зависит от особенностей обмена веществ, питания, наследуемых признаков, морфофункционального состояния систем организма, условий внешней среды и прочих факторов. Это определяет характерную индивидуальность формы спектрограмм, которая при устойчивости гомеостаза, как правило, сохраняется, а при его нарушениях наблюдаются стойкие изменения спектрального профиля [11]. Анализ всей совокупности образующихся при нормальном и измененном метаболизме ВНиСММ позволяет оценить химический гомеостаз организма в целом [12–15]. Он может служить интегральным показателем обмена

при выражении единой цифровой величиной на момент взятия пробы. Установлено, что на ранних этапах функциональных расстройств изменения среднемoleкулярного пула веществ регистрируются прежде, чем произойдет сдвиг традиционных биохимических показателей [16–21].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведена комплексная оценка химического гомеостаза у 38 волонтеров обоего пола (18 мужчин и 20 женщин), которые находились под наблюдением в течение 5 лет. Исследовали кровь (плазму и эритроциты) и мочу по показателям среднемoleкулярного пула веществ с установлением спектрального профиля их супернатантов [10]. Проводили ряд общепринятых биохимических тестов (мочевина, билирубин, креатинин, АсАТ, АлАТ, щелочная фосфатаза), гематологические исследования. Кровь для биохимических исследований брали утром натощак из локтевой вены, параллельно забирали капиллярную кровь из пальца для гематологических исследований. Мочу собирали также утром.

Дополнительно проводили биоэлектрографическое исследование супернатантов биологических жидкостей (плазмы и эритроцитов) и пальцев рук волонтеров методом газоразрядной визуализации (ГРВ) [22]. Газоразрядные изображения индуцированных энергоэмиссионных процессов получали с помощью аппарата «Корона ТВ», используя для наблюдения ГРВ-сигнала в реальном масштабе времени программу «GDV-Grabber». Для вычисления числовых характеристик биоэлектрограмм использовали ряд прикладных программ: «GDV-Processor» — для вычисления площади засветки и плотности ГРВ-грамм, коэффициента фрактальности, величины ГРВ-энтропии; «GDV-Diagram» — для построения кривых распределения комплексных параметров энергоэмиссионных процессов по функциональным системам организма с вычислением интегрального параметра их общей интенсивности «Sinteg» и его дисперсии.

Биоэлектрограммы пальцев рук снимались до забора крови. Снятие ГРВ-грамм супернатантов плазмы крови и эритроцитов проводили по методике «подвешенной капли» с использованием специального набора устройств для ГРВ-исследований жидкостных материалов.

Для статистической обработки результатов исследования использовался пакет программ «Statistica 5,0» [23].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Количественную оценку химического гомеостаза осуществляли с помощью четырех факто-

Формулы расчета основных факторов при оценке гомеостаза

Фактор	Факторная структура
F ₁ — фактор эндогенной интоксикации	$F_1 = 0,54X_1 + 0,91X_2 + 0,83X_3 + 0,85X_4 + 0,98X_5$, где: X ₁ — ВНиСММ эритроцитов; X ₂ — ВНиСММ плазмы крови; X ₃ — ОП эритроцитов; X ₄ — ОП плазмы крови; X ₅ — ИИ
F ₂ — фактор функционального потенциала эритроцитов	$F_2 = 0,93X_1 + 0,71X_2 + 0,71X_3 + 0,87X_4 + 0,54X_5 - 0,25X_6 + 0,54X_7$, где: X ₁ — гемоглобин; X ₂ — количество эритроцитов; X ₃ — показатель гематокрита; X ₄ — СНЭГ; X ₅ — ЦП; X ₆ — средний объем эритроцита; X ₇ — ССГЭ
F ₃ — фактор метаболического равновесия	$F_3 = 0,58X_1 + 0,96X_2 + 0,96X_3 + 0,74X_4 - 0,33X_5 - 0,33X_6$, где: X ₁ — ВНиСММ эритроцитов; X ₂ — ВНиСММ плазмы крови; X ₃ — катаболический пул; X ₄ — КР; X ₅ — КЭ ВНиСММ; X ₆ — КЭ ОП
F ₄ — фактор метаболического напряжения	$F_4 = 0,89X_1 + 0,75X_2 + 0,81X_3 + 0,76X_4 + 0,61X_5 + 0,38X_6 + 0,38X_7 + 0,28X_8$, где: X ₁ — мочевины; X ₂ — общий билирубин; X ₃ — креатинин сыворотки крови; X ₄ — креатинин мочи; X ₅ — прямой билирубин; X ₆ — ЩФ; X ₇ — АсАТ; X ₈ — АлАТ

Примечание: ВНиСММ — вещества низкой и средней молекулярной массы; ОП — олигопептиды; ИИ — индекс интоксикации; ССГЭ — среднее содержание гемоглобина в эритроците; СНЭГ — среднее насыщение эритроцита гемоглобином; ЦП — цветовой показатель; КЭ — коэффициент элиминации; КР — коэффициент распределения ВНиСММ между плазмой крови и эритроцитами; ЩФ — щелочная фосфатаза; АсАТ — аспартатаминотрансфераза; АлАТ — аланинаминотрансфераза.

ров, объединяющих около 30 различных показателей (биохимических, гематологических, веществ среднемoleкулярного пула). Факторная структура для каждого из них представлена ниже.

Проведен множественный регрессионный анализ, который позволил по величине коэффициентов регрессии установить значимость каждого параметра в поддержании функционального состояния, сложившегося равновесия между организмом и средой.

Максимальный вклад в дисперсию значений фактора эндогенной интоксикации вносит олигопептидная составляющая среднемoleкулярного пула веществ, что видно из прогностического регрессионного уравнения:

$$Y = 4,57 - 0,11X_1 - 0,09X_2 - 4,84X_3 - 4,31X_4 + 0,21X_5,$$

где: Y — фактор интоксикации; X₁ — ВНиСММ эритроцитов; X₂ — ВНиСММ плазмы крови; X₃ — ОП эритроцитов; X₄ — ОП плазмы крови; X₅ — индекс интоксикации крови.

Модель множественной регрессии имеет высокую информационную способность (RI=0,98) и достоверность (F=139,2; p<0,001). Это свидетельствует о том, что одной из существенных детерминант «благополучия» организма, определяющих его текущее функциональное состояние, является продукция олигопептидов. Среднемoleкулярные пептиды включают в себя и вещества с регуляторными свойствами, посредством которых осуществляется ответная реакция на изменения в окружающей среде и обеспечивается анализ внешних влияний на организм.

Ключевую роль в исследовании детерминированности резистентности организма играет фактор метаболического равновесия. В его структуру входят общее содержание ВНиСММ

в крови, процентная доля катаболического пула ВНиСММ в плазме крови, коэффициент распределения ВНиСММ между плазмой и эритроцитами, коэффициенты элиминации ВНиСММ и ОП почками. Формирование адаптационного ответа определяют как компенсаторно-приспособительный потенциал организма, так и сила воздействующего фактора.

Проведен многофакторный регрессионный анализ и получено прогностическое регрессионное уравнение:

$$Y = -24,78 + 0,43X_1 - 0,55X_2 + 12,2X_3 + 21,96X_4 + 10,9X_5 + 12,1X_6 + 3,53X_7,$$

где: Y — компенсаторный потенциал; X₁ — ВНиСММ эритроцитов; X₂ — ВНиСММ плазмы крови; X₃ — величина катаболического пула; X₄ — значение КР; X₅ — величина КИ; X₆ — ОП плазмы крови; X₇ — ОП эритроцитов.

Модель информационно способна (RI = 0,76) и значима (F = 7,1; p<0,001).

Таким образом, решающее значение в развитии компенсаторного ответа имеют характер распределения ВНиСММ между белками-носителями плазмы крови и эритроцитами и выделение этих веществ с мочой почками. Неблагоприятным для сохранения метаболического равновесия является накопление продуктов катаболизма.

Выявлена положительная корреляционная зависимость коэффициента распределения ВНиСММ в крови от величины катаболического пула (r = 0,66; p<0,05), а также от коэффициента элиминации данных веществ почками (r = 0,55; p<0,05).

Следовательно, ограниченные физиологические резервы систем сохранения гомеостаза детерминированы функциональным потенциалом

транспортных систем на всех уровнях массопереноса среднемoleкулярных веществ.

Оценка метаболического напряжения проводилась по определению содержания в сыворотке крови конечных продуктов метаболизма (мочевина, билирубин, креатинин), общего белка сыворотки крови с учетом активности тканевых (АлАТ, АсАТ) и секреторных (ЩФ) ферментов.

Был проведен многофакторный регрессионный анализ и получено уравнение регрессионной модели:

$$Y = -1,06 + 0,61X_1 - 0,13X_2 + 1,1X_3 + 0,1X_4 - 2,7X_5 - 0,13X_6 - 0,08X_7 + 0,67X_8,$$

где: Y — индекс напряжения; X_1 — креатинин сыворотки; X_2 — креатинин мочи; X_3 — прямой билирубин сыворотки; X_4 — общий белок; X_5 — мочевина сыворотки крови; X_6 — активность АлАТ; X_7 — активность ЩФ; X_8 — активность АсАТ.

Модель достаточно информативно способна ($RI = 0,89$) и значима ($F = 4,9$; $p < 0,05$). Анализ индивидуальных значений индекса интоксикации позволил выделить группы обследуемых, характеризующихся по уровню метаболических процессов низкой и высокой степенью метаболического напряжения. Установлен оптимальный диапазон значений индекса напряжения — от 12,5 до 17,5 усл. ед.

Уровень здоровья можно охарактеризовать как величину, связанную с наличной областью гомеостаза [24]. Нами была предпринята возможная верификация переходных состояний организма по величине метаболического напряжения. При наблюдении в динамике установлено, что значения индекса напряжения изменялись в определенной степени, зависимой от текущего состояния систем гомеостаза: при переходе из одного состояния в другое происходит увеличение индекса напряжения в 2 раза. На этом основании были выделены три модификационных коридора изменения его значений (рисунок): устойчивой адаптации (индекс изменялся в 0,75–1,5 раза); адаптации с напряжением компенсаторных механизмов (в 1,5–3,0 раза); преморбидных состояний (в 3,0–6,0 раз).

Следует отметить, что по мере возрастания индекса метаболического напряжения расширяется и модификационный коридор его значений в прямо пропорциональной зависимости.

Таким образом, можно спрогнозировать устойчивость организма к внешним воздействиям и при необходимости осуществить упреждающие мероприятия для сохранения здоровья индивида.

Была установлена положительная корреляционная зависимость высокой степени между фактором метаболического напряжения и фактором

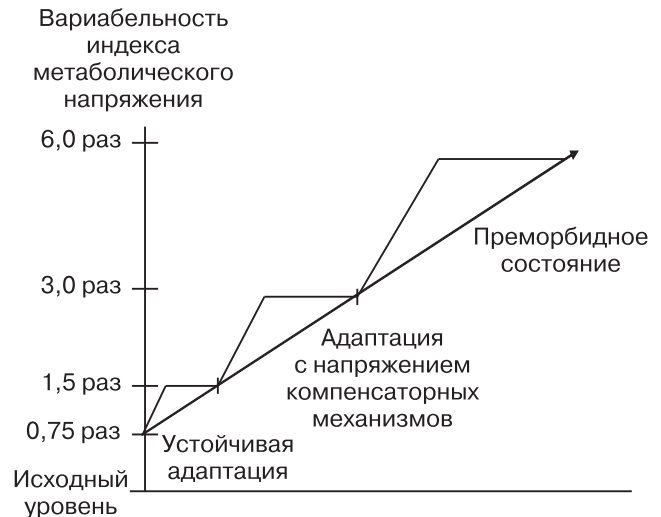


Рисунок. Динамика индекса метаболического напряжения и переходные состояния организма.

эндогенной интоксикации ($r = 0,96$; $p < 0,01$), а также отрицательная связь последнего с фактором функционального потенциала эритроцитов ($r = -0,63$; $p < 0,05$).

Характер корреляций фактора функционального потенциала эритроцитов имел обратную направленность связей к содержанию ВНиСММ эритроцитов ($r = -0,76$; $p < 0,05$), величине катаболического пула ($r = -0,62$; $p < 0,05$), индексу эндогенной интоксикации ($r = -0,65$; $p < 0,05$) и прямую — к концентрации гемоглобина ($r = 0,98$; $p < 0,01$), показателю гематокрита ($r = 0,86$; $p < 0,02$) и клиренсу креатинина ($r = 0,57$; $p < 0,05$). Это указывает на зависимость данного фактора от эффективности метаболических процессов и механизмов сохранения гомеостаза организма.

Анализ корреляционных связей всех четырех изучаемых факторов позволил установить показатели, играющие ключевую роль в сохранении метаболической стабильности организма (схема 1). Большинство из них составляют параметры и расчетные коэффициенты среднемoleкулярного пула веществ, среди которых были выделены наиболее информативные метаболические критерии процесса адаптации: концентрация олигопептидов, распределение ВНиСММ в крови между плазмой и эритроцитами, величина катаболического пула веществ плазмы крови, индекс эндогенной интоксикации (схема 2).

Изменения данных показателей среднемoleкулярного пула, уровень которого высоко лабилен к внешним воздействиям, с высокой степенью достоверности отражают глубину метаболических сдвигов, что позволяет отнести их к количественным критериям «платы» организма за адаптацию. Они также могут служить критериями оценки эффективности применения различных оздоровительных средств. В частности, позитивный характер метаболической коррекции

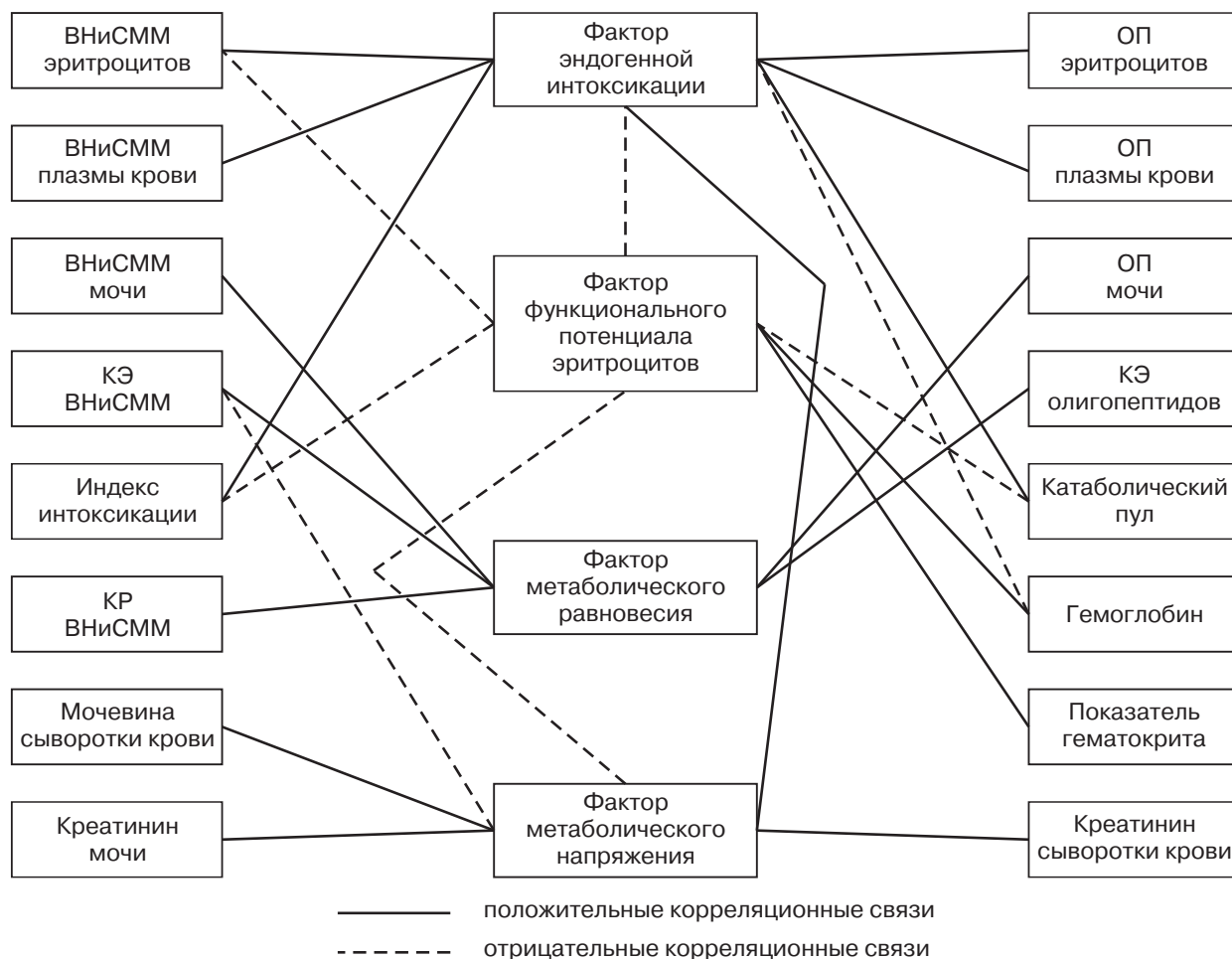


Схема 1. Корреляционные связи факторов с биохимическими и гематологическими параметрами и показателями пула среднемoleкулярных веществ ($p < 0,05$).

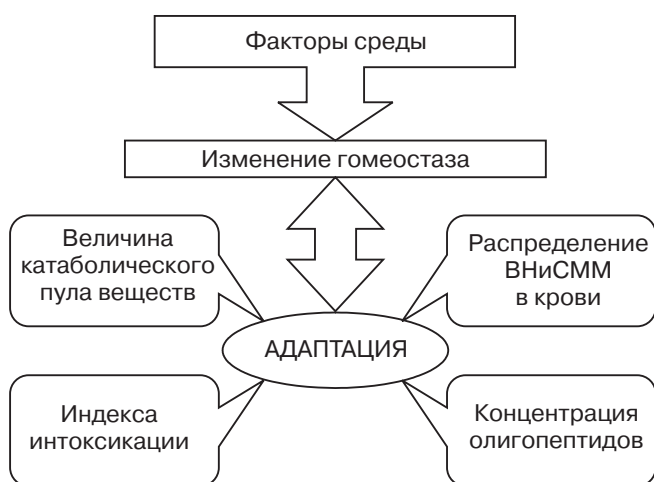


Схема 2. Метаболические критерии адаптации.

может быть установлен по динамике коэффициента распределения ВНиСММ между плазмой крови и эритроцитами, их оптимальному балансу, а также по снижению интегрального индекса эндогенной интоксикации [25].

В целом в определении стабильности метаболизма можно выделить несколько неразрывно связанных между собой звеньев: это, прежде все-

го, регистрация метаболического статуса, отображенного в профиле спектрограмм супернатантов эритроцитов, плазмы крови и мочи, затем определение «ключевых» показателей гомеостаза и, наконец, прогностическая оценка компенсаторных возможностей организма (речь идет о воздействии факторов малой интенсивности).

Универсальный инструмент для описания системного функционирования биологических объектов, в частности организма человека,— применение подхода с использованием обобщенного понятия энтропии. Отмечено, что одним из проявлений общепатологических предпосылок формирования экологически обусловленных хронических заболеваний является возрастание индивидуальной энтропии [26]. Для взрослого организма в состоянии здоровья характерен баланс энтропии ($dS_{ext} = dS_{int}$). Отклонение от равновесного состояния вызывает развитие внутренних процессов и может быть описано в виде набора энергетических уровней, одни из которых устойчивы, другие нестабильны, что соответствует относительному здоровью или заболеванию с разными уровнями функционирования системы [27]. Уровень здоровья можно охарактеризо-

вать как величину, связанную со скоростью продукции энтропии и скоростью ее парирования [24]. При этом снижение скорости продукции внутренней, так называемой негэнтропии [22] в организме — основной принцип мероприятий, направленных на сохранение здоровья.

Факторная структура процесса стимулированной газоразрядной эмиссии супернатантов плазмы крови и эритроцитов имеет вид:

$$Y = 0,81X_1 + 0,83X_2 + 0,71X_3 + 0,87X_4 + 0,93X_5 + 0,69X_6,$$

где: X_1 — площадь засветки плазмы крови; X_2 — энтропия плазмы крови; X_3 — фрактальность плазмы крови; X_4 — площадь засветки эритроцитов; X_5 — энтропия эритроцитов; X_6 — фрактальность эритроцитов.

Выявлены корреляционные зависимости ГРВ-параметров от фактора эндогенной интоксикации ($r=-0,67$), функционального потенциала эритроцитов ($r=0,45$), индекса метаболического напряжения ($r=-0,81$). Характер корреляционных связей отражает достаточно тесную обратную зависимость энергоэмиссионных процессов от уровня метаболизма и прямую зависимость средней степени от состояния системы эритрона.

Изучение взаимосвязей ГРВ-параметров плазмы крови и эритроцитов и результатов гематологических и биохимических исследований, показателей среднемoleкулярного пула веществ показало, что наибольшее количество статистически достоверных обратных корреляционных связей на-

блюдается между ГРВ-параметрами и показателями, характеризующими экскрецию среднемoleкулярных веществ почками (схема 3). Это соотносится с принципом поддержания внутреннего гомеостаза организма за счет непрерывного обмена веществами и энергией с окружающей средой [28].

Большой практический интерес представляет применение метода ГРВ-биоэлектрографии для неинвазивного определения функционального состояния организма путем регистрации индуцированных энергоэмиссионных процессов в пальцах рук. Выявлены корреляционные взаимосвязи средней и высокой степени базовых и интегративных параметров биоэлектрограмм пальцев рук и показателей химического гомеостаза, имеющие определенную направленность: наибольшее количество отрицательных связей отмечено с показателями среднемoleкулярного пула веществ, а положительных — с гематологическими показателями (схема 4), что позволяет судить о взаимной обусловленности их изменений.

С помощью метода главных компонент и вращением факторов по методу «Varimax raw» были определены две группы факторов и установлена их факторная структура. Наибольший факторный вес в составе первого фактора имеют показатели, характеризующие состояние внутренней среды организма, поэтому он может быть рассмотрен как интегративный показатель функционального потенциала организма. Наибольший факторный вес в составе второго фактора имеют показатели, характеризующие процессы детоксикации и вывода веществ из организма, поэтому

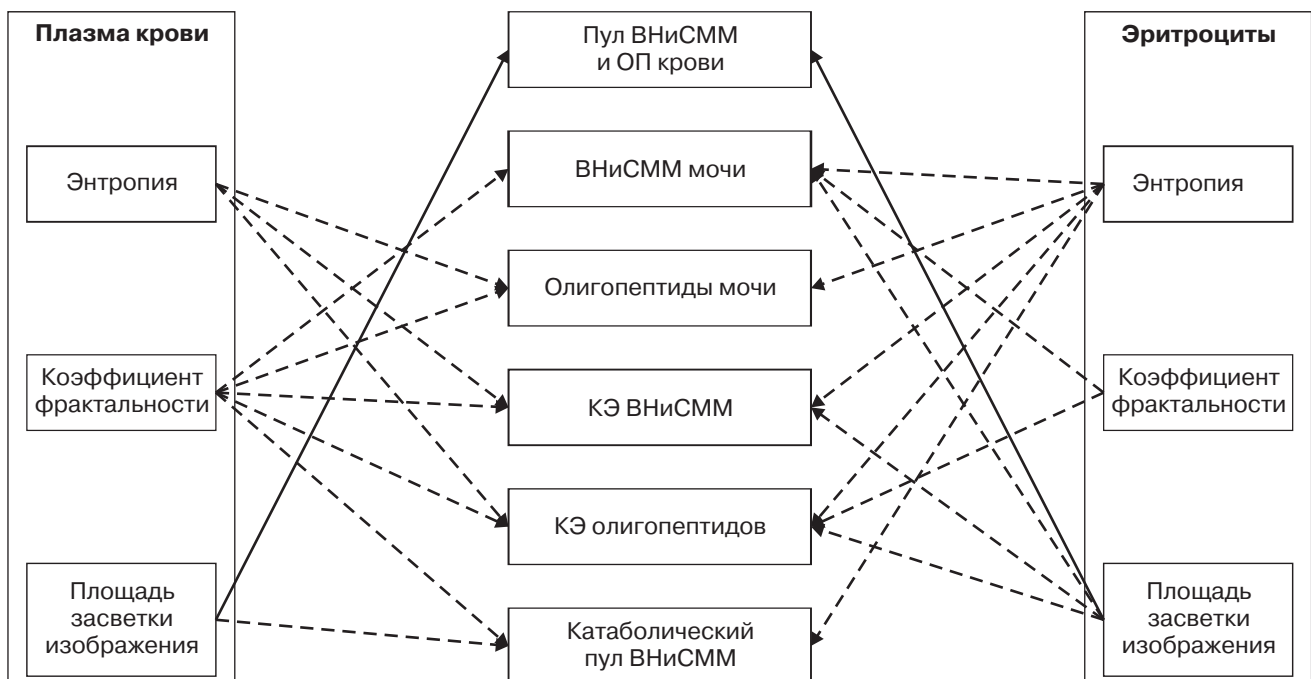


Схема 3. Корреляционные связи параметров плазмы крови и эритроцитов, вычисленных методом газоразрядной визуализации, с показателями среднемoleкулярного пула веществ.

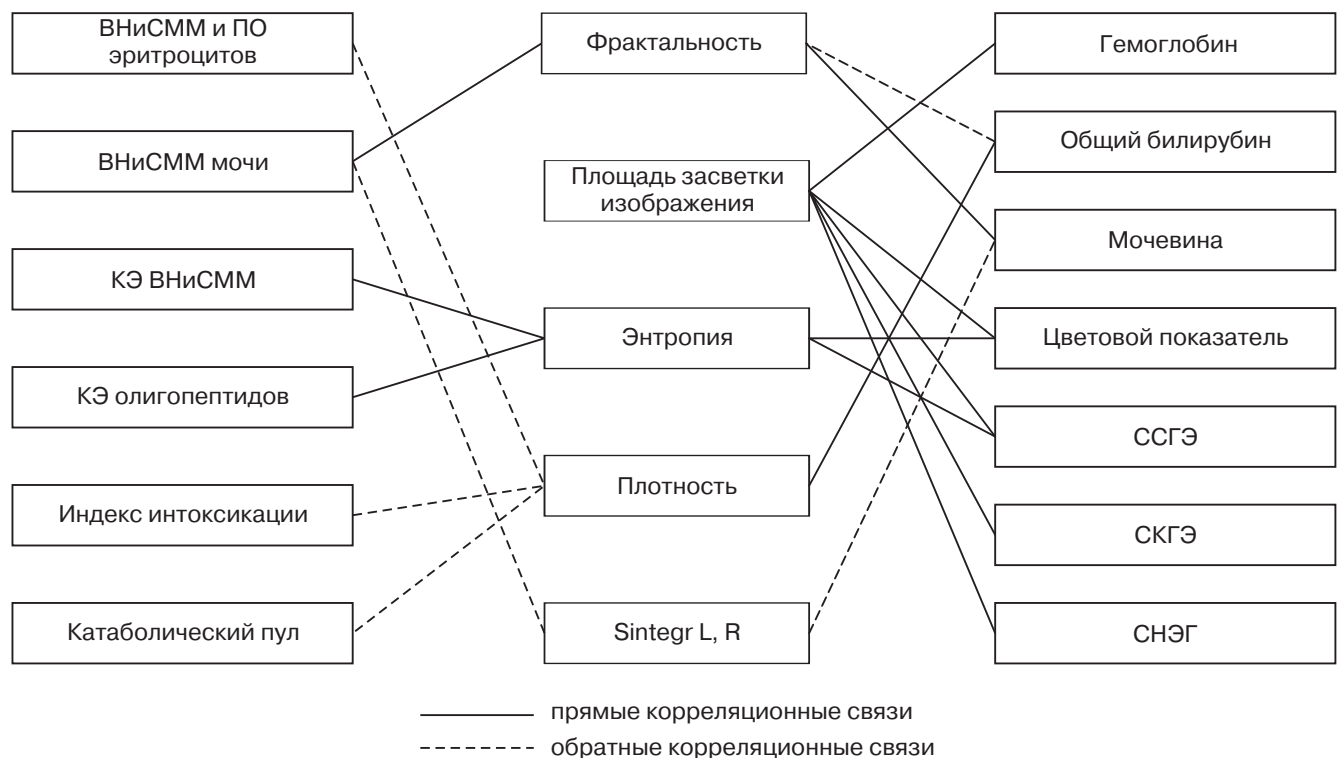


Схема 4. Корреляционные связи параметров пальцев рук, вычисленных методом газоразрядной визуализации, с биохимическими, гематологическими и показателями среднемoleкулярного пула веществ.

этот фактор может выступать как показатель баланса, активного равновесия с внешней средой.

Таким образом, состояние предболезни может быть достаточно точно определено и количественно описано. Действие факторов совпадает с конкретным фоном реактивности организма, который определяется как настоящим, так и предшествующим его состоянием. Метод регистрации метаболического статуса по содержанию веществ

среднемoleкулярного пула позволяет фиксировать даже незначительные изменения метаболических процессов на уровне преимущественной направленности субстратных потоков. Метод ГРВ-биоэлектрографии позволяет провести экспресс-оценку энергетического уровня, так как для поддержания нормального функционирования организма в новых условиях существования необходимы определенные энергетические затраты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Захарченко М.П., Хавинсон В.Х., Нагибович О.А. и др. Проблема диагностики и коррекции донозологического статуса человека // Гиг. и сан.— 2001.— № 5.— С. 27–31.
2. Саноцкий И.В., Иванов Н.Г., Карамзин Н.М., Фоменко В.Н. Принципы выявления границ между физиологической адаптацией и компенсацией патологического процесса // Мат. Всесоюз. конф.— М., 1971.— С. 63–66.
3. Иванов К.П. Пределы физиологической адаптации человека к последствиям современных катастроф // Физиология человека.— 1997.— Т. 23, № 3.— С. 109–121.
4. Казначеев В.П. Механизмы адаптации человека в условиях высоких широт.— Л.: Наука, 1980.— 254 с.
5. Каплан Е.Я. Оптимизация адаптивных процессов организма.— М., 1990.— 91 с.
6. Новиков В.С. Иммунофизиологические механизмы адаптации к экстремальным воздействиям // Физиология человека.— 1996.— Т. 22, № 2.— С. 25–34.
7. Саркизов Д.С. Общие закономерности компенсаторно-приспособительных реакций и их структурного обеспечения. Материальные основы надежности биологических систем // Структурные основы адаптации и компенсации нарушенных функций.— М.: Медицина, 1987.— С. 36–57.
8. Спицын В.А. Биохимический полиморфизм человека.— М.: МГУ, 1985.
9. Уильямс Р. Биохимическая индивидуальность: Пер. с англ.— М., 1960.
10. Малахова М.Я. Методы биохимической регистрации эндогенной интоксикации // Эфферентная терапия.— 1995.— Т. 1, № 1.— С. 61–63.
11. Малахова М.Я., Зубаткина О.В. Метаболические критерии гомеостаза.— Архангельск: Изд-во Поморского университета, 2004.— 114 с.

12. Владыка А.С., Беляков Н.А., Шугаев А.И. и др. Диагностическое значение уровня молекул средней массы в крови при оценке тяжести эндотоксемии // Вестн. хир.— 1986.— Т. 137, № 8.— С. 126–129.
13. Зеновский В.П., Вилова Т.В., Малахова М.Я., Зубаткина О.В. Оценка кариевосприимчивости зубов у жителей Севера России с использованием метода регистрации среднемoleкулярных веществ и олигопептидов // Стоматология.— 2001.— Т. 80, № 2.— С. 11–15.
14. Пустовалова Л.М., Албагачиев Р.Ш. Диагностическая ценность определения уровня средних молекул у больных с острым холециститом // Сосудистая и общая хирургия.— Ростов-на-Дону, 1991.— С. 305–306.
15. Титова О.Н. Вещества низкой и средней молекулярной массы и олигопептиды в крови и моче у больных с заболеваниями почек: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— СПб.— 1996.— 22 с.
16. Габриэлян Н.И., Левицкий Э.Р., Щербанева О.И. и др. Гипотеза средних молекул в практике клинической нефрологии // Тер. арх.— 1983.— № 6.— С. 76–78.
17. Зубаткина О.В., Малахова М.Я., Вилова Т.В. и др. Особенности метаболического ответа при адаптации мигрантов из тропиков к условиям Севера // Север: Экология / Под ред. Ф.Н.Юдахина.— Екатеринбург: УрО РАН, 2000.— С. 293–299.
18. Рябых О.В. Значение веществ низкой и средней молекулярной массы и олигопептидов в оценке адаптации новорожденных: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук.— СПб., 1999 — 43 с.
19. Тупикова З.А. Среднемoleкулярные уремические токсины (обзор литературы) // Вопр. мед. химии.— 1983.— № 1.— С. 2–10.
20. Babb A. L., Ahmad S., Bergstrom J. et al. The middle molecule hypothesis in perspective // Am. J. Kidney Dis.— 1981.—Vol. 1, № 1.— P. 46–50.
21. Scribner B.H., Farrelly P.C., Milutionovic J. et al. Evaluation of the middle molecule hypothesis // Proc. 57 nye Int. Congr. Nephrol. Mexico-Karger-Basel.— 1974.— Vol. 3.— P. 190–199.
22. Коротков К.Г. Основы ГРВ биоэлектрографии.— СПб.: ГИТМО, 2001.— 360 с.
23. Боровиков В.П., Боровиков И.П. STATISTICA — Статистический анализ и обработка данных в среде Windows.— М., 1998.— 608 с.
24. Ступаков Г.П. Методологические основы диагностики и коррекции донозологических форм экологически обусловленных изменений в организме человека // Гиг. и сан.— 2001.— № 5.— С. 12–16.
25. Зубаткина О.В., Малахова М.Я. Изменения среднемoleкулярного пула веществ при приеме глицина // Эфферентная терапия.— 2000.— Т. 6, № 1.— С. 63–65.
26. Давыдовский И.В. Общая патология человека.— М.: Медицина, 1963.— 611 с.
27. Короткин Д.А., Коротков К.Г. Принцип энтропии и его приложение к ГРВ-графии // Основы ГРВ биоэлектрографии.— СПб.: ГИТМО, 2001.— С. 96–114.
28. Пригожин И., Стингерс И. Порядок из хаоса.— М.: Прогресс, 1986.— 85 с.

Поступила в редакцию 16.12.2005 г.
Рецензент А.М.Зайчик.

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

На второе полугодие 2006 года подписка на журнал будет осуществляться:

- а) по каталогу «Роспечать» (подписной индекс **18030**);
- б) по каталогу «Пресс-Информ» (подписной индекс **78582**);
- в) через редакцию журнала (наложенным платежом).

Справки по тел.: (812) 445-01-61.

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

УДК 615.38:616-006

О ДЕЙСТВИИ КВАНТОВОЙ ГЕМОТЕРАПИИ НА ПРОЦЕССЫ ПРОГРЕССИИ ОПУХОЛИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Т.М.Литвинова, Ю.П.Истомин, Г.И.Коробцова

Государственное учреждение «Научно-исследовательский институт онкологии и медицинской радиологии им.Н.Н.Александрова», Минск, Беларусь

ON THE EFFECT OF QUANTUM HEMOTHERAPY ON TUMOR PROGRESSION PROCESSES IN EXPERIMENT

T.M.Litvinova, Yu.P.Istomin, G.I.Korobtsova

N.N.Alexandrov research Institute of Oncology and Medical Radiology, Minsk, Byelorussia

© Коллектив авторов, 2006 г.

Изучено влияние 5 процедур внутривенного облучения крови низкоинтенсивным лазерным излучением с длиной волны $0,67 \pm 0,02$ мкм и мощностью дозы на выходе световода 1,5–2,0 мВт, длительностью 10 мин на рост и метастазирование опухолей в эксперименте. Установлено, что квантовая гемотерапия угнетает рост саркомы-45 у белых беспородных крыс, вплоть до ее исчезновения в отдельных случаях, и тормозит метастазирование карциномы РЛ-67 в легкие мышей линии С57ВL.

There was studied the impact of five procedures of intravenous irradiation of the blood which were conducted with low-intensity laser $0,67 \pm 0,02$ μm wave length radiation and the dose rate of 1,5–2,0 mW and 10 min. duration on the growth and metastasizing of tumors in experiment. Quantum hemotherapy was found to inhibit sarcoma-45 growth in white random-bred rats till its resolution in some cases and to impede RL-67 carcinoma metastasizing of C57BL to the lungs of mice.

ВВЕДЕНИЕ

Квантовая гемотерапия, разновидностью которой является внутривенное лазерное облучение крови (ВЛОК), относится к технологиям с использованием низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ). Механизм действия последнего на живой организм до настоящего времени полностью не изучен, хотя некоторые важнейшие первичные эффекты уже установлены [1–6].

Под влиянием НИЛИ ускоряется передача электронов в митохондриях, высвобождается оксид азота из каталитического центра цитохромоксидазы, генерируется супероксидный анион и синглетный кислород, происходит локальный нагрев фоторецепторов, возникают градиентные силы, действующие на клетки, которые способны вызывать «клеточный массаж», изменяется состояние и свойства воды и тесно связанный с ней обмен кальция, возникает температурный градиент, происходит перестройка жидкокристаллических комплексов и изменяется конформация молекул и мембран клетки [4, 6–9].

Большинство авторов считают, что для НИЛИ характерен плейотропный эффект, который связан с такими его физическими свойствами, как монохроматичность, поляризованность и когерентность. В пользу плейотропного действия

НИЛИ свидетельствует возникновение в живом организме различных физиологических изменений и появление множества лечебных эффектов, среди которых наиболее известными являются противовоспалительный, анальгезирующий, иммуномодулирующий, метаболический, трофико-регенераторный, антиоксидантный, противоотечный и сосудистый [3, 4, 8, 10–13].

По мнению В.С.Улащика (2004), «НИЛИ — это неспецифический лечебный фактор, действие которого направлено на наиболее общие механизмы патогенеза и саногенеза, на нормализацию деятельности регуляторных систем и повышение сопротивляемости организма» [9].

Способность НИЛИ стимулировать процессы регенерации и пролиферации заставляет с осторожностью относиться к его использованию в онкологической практике.

Вопрос о применении НИЛИ при внутривенном лазерном облучении крови для лечения злокачественных новообразований до настоящего времени обсуждается, хотя имеется целый ряд данных об использовании этого физиотерапевтического метода при хирургическом, комбинированном и комплексном лечении [14–18].

Следует отметить, что в большинстве экспериментов *in vivo* было изучено влияние НИЛИ на организм животного при непосредственном

облучении опухоли [14, 19, 20]. Лишь в нескольких работах оценивалось действие ВЛОК гелий-неоновым лазером с длиной волны 0,633 мкм и мощностью дозы 3–8 мВт на течение злокачественного процесса в эксперименте [5, 17, 21].

Данных экспериментальных исследований, посвященных изучению влияния ВЛОК, в которых использовалось НИЛИ с длиной волны $0,67 \pm 0,2$ мкм и мощностью дозы на выходе световода 1,5–2,0 мВт, на рост и метастазирование опухолей в литературе нами найдено не было. Целью работы являлось изучение влияния ВЛОК (низкоинтенсивного лазерного излучения с длиной волны $0,67 \pm 0,2$ мкм с мощностью дозы на выходе световода 1,5–2,0 мВт) на рост и метастазирование опухолей в эксперименте.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включены 58 белых беспородных крыс с массой тела 140–150 г (виварий ГУ НИИ ОМР им. Н.Н.Александрова) с саркомой-45 (Ca-45) и 24 мыши линии C57BL с массой тела 15–20 г (питомник «Рапполово») с карциномой РЛ-67. Материал для перевивки получали из Банка опухолевых штаммов ГУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН.

В эксперимент были включены 82 животных: контрольную группу составили 40 (28 крыс и 12 мышей), исследуемую — 42 (30 крыс и 12 мышей). Рост опухоли в динамике изучали у беспородных белых крыс, процессы метастазирования — у линейных мышей C57BL.

Ca-45 перевивали крысам подкожно в паховую область путем введения 0,5 мг 10% опухолевой взвеси в растворе Хенкса. Опухолевый штамм РЛ-67, который метастазирует преимущественно гематогенным путем в легкие в 100% случаев, перевивали мышам в подушечку лапы.

Во время процедуры ВЛОК животные находились в состоянии нейролептанальгезии. Для этого крысам внутримышечно вводили смесь 0,25% раствора дроперидола и 0,005% раствора фентанила в соотношении 2 : 1 (по 0,3 мл на 100 г массы тела). Мышам для получения седативного эффекта внутрибрюшинно вводили дроперидол в дозе 2,5 мг/кг массы тела.

Крысам и мышам исследуемых групп с 6-х по 10-е сутки после перевивки опухоли проводили процедуру ВЛОК (по одной ежедневно) по 10 мин каждая, на аппарате «ЛЮЗАР-МП» производства Республики Беларусь (длина волны $0,67 \pm 0,02$ мкм, мощность дозы на выходе световода 1,5–2,0 мВт). Одноразовый световод животным вводили в хвостовую вену.

Противоопухолевый эффект оценивали:

— по динамике роста опухоли, которую определяли путем измерения размеров Ca-45 с после-

дующим построением кривых роста, объем опухоли определяли по формуле Шрека:

$$V = (a \times b \times c) \times \pi / 6,$$

где: a, b, c — линейные размеры опухоли в см; V — объем опухоли в см³ [22];

— по средней продолжительности жизни павших животных; по проценту торможения роста опухоли по размеру и доле излеченных животных (отсутствие опухоли в течение 90 дней наблюдения после ее перевивки).

Оценку интенсивности процессов метастазирования карциномы РЛ-67 в легкие проводили на 30-е сутки после перевивки опухоли. Мышей умерщвляли методом дислокации шейных позвонков. Легкие иссекали и фиксировали в жидкости Карнуа, после чего подсчитывали количество метастазов с помощью стереомикроскопа МБС-9 при увеличении 8.

Показателями для оценки служили: частота метастазирования в легких (процент животных с метастазами); общее количество метастазов в группе; среднее количество метастазов (в пересчете на мышей с развившимися метастазами); индекс торможения (стимуляции) метастазирования, который определяли по формуле:

$$\text{ИТМ} = \frac{(A_k \times B_k) - (A \times B)}{A_k \times B_k} \times 100\%,$$

где: A_k и A — частота метастазирования в легкие у мышей контрольной и опытной групп соответственно; B_k и B — среднее количество метастазов в легких у животных контрольной и опытной групп.

Статистическую обработку полученных результатов проводили методом вариационной статистики с использованием программы Ю.И.Иванова и О.Н.Погорелюка (1990) [23]. Достоверность различий средних значений полученных данных оценивали по t-критерию Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Измерение объемов Ca-45 в процессе наблюдения позволило установить угнетение роста опухоли, начиная со 2-й процедуры ВЛОК. После проведения 5 процедур квантовой гемотерапии было отмечено статистически достоверное противоопухолевое действие лазерного излучения (табл. 1).

На рисунке графически представлен рост опухоли у животных контрольной и опытной групп.

Торможение роста опухоли после лазерного облучения крови с 11-х по 39-е сутки было выше минимального критерия его активности (коэффициент торможения в норме — 50–70%) и находилось

Таблица 1

Динамика роста Са-45 крыс

Группа	Вид воздействия	Объем опухоли (см ³) в различные сроки после перевивки (сутки)										
		6-е	8-е	11-е	14-е	18-е	21-е	25-е	28-е	32-е	35-е	39-е
1-я	Контроль	0,18±0,02	0,57±0,1	1,54±0,13	2,34±0,15	3,58±0,22	4,99±0,35	6,91±0,42	8,86±0,61	12,51±1,17	14,33±1,24	17,5±1,83
2-я	ВЛОК	0,14±0,03	0,3±0,07	0,5±0,14	0,65±0,18	0,99±0,26	1,2±0,31	1,59±0,42	2,07±0,56	2,76±0,68	3,13±0,86	3,7±1,0
	p	>0,05	<0,05	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

в пределах 67,5–78,9%. Полученные данные свидетельствуют о том, что ВЛОК угнетает рост Са-45.

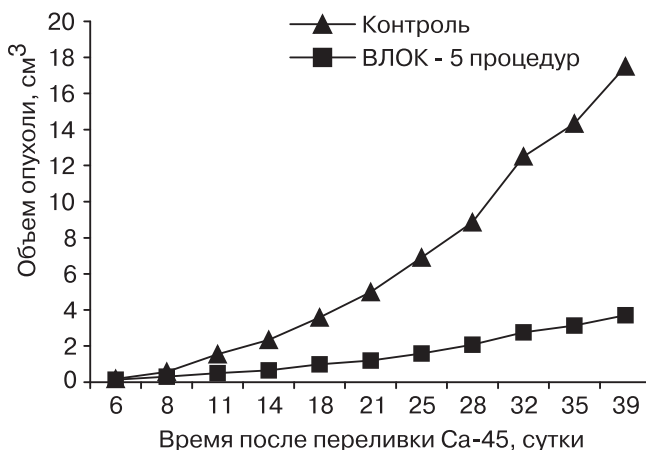


Рисунок. Увеличение объема Са-45 крыс контрольной и опытной групп.

пролиферативное действие и способен индуцировать процессы апоптоза [2].

Результаты, полученные при изучении процессов метастазирования карциномы РЛ-67 мышей после проведения 5 процедур ВЛОК, представлены в табл. 2.

Как видно из табл. 2, 5 процедур ВЛОК способны тормозить процессы метастазирования. Частота метастазирования уменьшилась на 8%, среднее количество метастазов в легких снизилось с $35,4 \pm 2,7$ до $8,5 \pm 0,9$ (в 4,2 раза), что статистически достоверно ($p < 0,001$). Общее количество опухолевых очагов уменьшилось с 425 до 93 (в 4,6 раза). Индекс торможения процесса метастазирования увеличился на 78%.

После 5 процедур ВЛОК у одной (8,3%) мыши метастазы в легких отсутствовали.

Н.Н.Слюсарем (1991) было установлено, что, кроме стимуляции иммунной и кроветворной

Таблица 2

Интенсивность процессов метастазирования карциномы РЛ-67 у мышей линии С57ВL

Группа	Вид воздействия	Число животных в группе	Число животных с метастазами	Частота метастазирования, %	Общее число метастазов в группе	Среднее число метастазов в группе	Индекс торможения метастазирования, %
1-я	Контроль	12	12	100	425	$35,42 \pm 2,65$	0
2-я	ВЛОК	12	11	92	93	$8,45 \pm 0,93$	78

Действие квантовой гемотерапии увеличивало среднюю продолжительность жизни крыс с $51,6 \pm 4,6$ до $62,7 \pm 7,3$ суток ($p > 0,05$).

Излеченность после проведения 5 сеансов квантовой гемотерапии составила 20% (6 крыс).

Аналогичный эффект был получен В.Я.Стадником и Н.Ф.Гамалеей (1989) у мышей с меланомой В-16 и асцитным раком Эрлиха при проведении ВЛОК гелий-неоновым и аргоновым лазерами, но при этом мощность дозы на выходе световода была более высокой и варьировалась от 3 мВт до 8 мВт [21].

Г.И.Клебановым и соавт. (1997) установлено, что под влиянием НИЛИ формируется прайминг лейкоцитов и увеличивается продукция различных прооксидантов, в том числе и оксида азота, который в больших дозах оказывает анти-

систем, у мышей с карциномой Льюиса под влиянием ВЛОК происходит нормализация биохимических процессов в тромбоцитах и в опухоли. По мнению автора, это способствует угнетению процессов метастазирования [5].

ВЫВОДЫ

1. Внутривенное лазерное облучение крови (5 процедур, длина волны $0,67 \pm 0,02$ мкм, мощность дозы 1,5–2 мВт, длительность 10 мин) угнетает рост Са-45 крыс, вызывая в отдельных случаях ее исчезновение.

2. Воздействие квантовой гемотерапии приводит к торможению процессов метастазирования опухолевого штамма РЛ-67 в легких мышей линии С57ВL.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Гейниц А.В., Вайнштейн К.А.* Генетические обоснования низкоинтенсивной лазерной терапии (обзор литературы) // *Лазерная медицина.*— 2004.— Т. 8, Вып. 1–2.— С. 57–59.
2. *Клебанов Г.И., Теселкин Ю.О., Бабенкова И.В. и др.* Влияние низкоинтенсивного лазерного излучения на функциональный потенциал лейкоцитов // *Бюл. экспер. биол.*— 1997.— Т. 123, № 4.— С. 395–399.
3. *Низкоэнергетические лазеры в эксперименте и клинике /* Под ред. М.Г.Масловой, В.М.Черток.— М., 1993.— С. 277.
4. *Рубинов А.Н., Афанасьев А.А.* Физические принципы применения градиентных лазерных полей в медицине // *Лазеры в медицине: Мат. республиканского семинара.*— Минск, 2002.— С. 16–22.
5. *Слюсарь Н.Н.* Изменение содержания фосфоинозитидов и продуктов их метаболизма в тромбоцитах и опухолевой ткани у мышей с карциномой Льюис и больных раком легкого при лазерном облучении крови и введении липостабила // *Экспер. онкол.*— 1991.— № 5.— С. 31–35.
6. *Улащик В.С.* О физико-химических механизмах действия низкоинтенсивного лазерного излучения // *Мат. междунар. конференции «Лазерно-оптические технологии в биологии и медицине».*— Минск, 2004.— С. 24–25.
7. *Низкоинтенсивная лазерная терапия /* Сб. тр. / Под общ. ред. С.В.Москвина, В.А.Буйлина.— М.: ТОО «ФирмаТехника», 2000.— С. 170–177.
8. *Улащик В.С.* Современные тенденции и перспективы развития лазерной терапии // *Лазеры в медицине: Мат. республиканского семинара.*— Минск, 2002.— С. 6–15.
9. *Улащик В.С.* О реальных и вероятных путях повышения эффективности лазерной терапии // *Мат. междунар. конференции «Лазерно-оптические технологии в биологии и медицине».*— Минск, 2004.— С. 9–17.
10. *Капустина Г.М.* Внутривенное лазерное облучение крови // *Применение низкоинтенсивных лазеров в клинической практике /* Под ред. О.К.Скобелкина.— М., 1997.— С. 35–56.
11. *Москвин С.В., Буйлин В.А.* Возможные пути повышения эффективности лазерной терапии // *Лазерная медицина.*— 1999.— Т. 3, Вып. 2.— С. 32–44.
12. *Karu T.* The Science of Low-Power laser Therapy.— Amsterdam: Gordon and Breach Science Publishers, 1998.— P. 299.
13. *Tuner J., Hode L.* Laser therapy in dentistry and medicine.— Stockholm: Prima Books, 1996.— P. 236.
14. *Евтушенко В.А.* Применение низкоинтенсивного излучения лазеров на парах металлов в онкологии: Автореф. дис... д-ра мед. наук.— Томск, 1998.— 37 с.
15. *Зырянов Б.Н., Евтушенко В.А., Кицманюк З.Д.* Низкоинтенсивная лазерная терапия в онкологии.— Томск, 1998.— С. 382.
16. *Овсянников В.А.* Безопасность лазерной терапии с точки зрения энергетической теории возникновения раковых заболеваний // *Лазерная медицина.*— 2004.— Т. 8, Вып. 1–2.— С. 76–85.
17. *Стадник В.Я.* Экспериментально-клиническое обоснование применения лазерного облучения крови в комплексном лечении опухолей: Автореф. дис.... канд. мед. наук.— Киев, 1988.— 16 с.
18. *Улащик В.С., Жуковец А.Г.* Состояние и перспективы использования лечебных физических факторов в онкологии // *Вопр. курортол.*— 2004.— № 4.— С. 50–54.
19. *Саидханов Б.А.* Особенности роста некоторых экспериментальных опухолей под влиянием инфракрасного лазерного облучения: Автореф. дис.... канд. мед. наук.— Ташкент, 1997.— 21 с.
20. *Шейко Е.А., Шихлярова А.И.* Влияние низкоинтенсивного лазерного облучения на функциональный потенциал нейтрофильных гранулоцитов крови животных с опухолями // *Вопр. онкол.*— 2003.— Т. 49, № 1.— С. 76–80.
21. *Стадник В.Я., Гамалея Н.Ф.* Применение низкоэнергетического лазерного излучения в экспериментальной и клинической онкологии // *Экспер. онкол.*— 1989.— Т. 11, № 1.— С. 12–17.
22. *Эмануэль Н.Н.* Кинетика экспериментальных опухолевых процессов.— М., 1977.
23. *Иванов Ю.Н., Погорелюк О.Н.* Статистическая обработка результатов медико-биологических исследований на микрокалькуляторах по программам.— М., 1990.

Поступила в редакцию 21.09.2005 г.
Рецензент *Е.Н.Имянитов.*

ПРЕДВАРИТЕЛЬНОЕ СООБЩЕНИЕ

УДК 616-002:615.015

ФАРМАКОДИНАМИКА ЦЕФАЛОСПОРИНОВ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

С.М.Горбачева, А.А.Михалев, В.И.Горбачев

Государственный институт усовершенствования врачей, Иркутск, Россия

PHARMACODYNAMICS OF CEFALOSPORINS IN EXTRACORPOREAL ANTIBIOTIC THERAPY IN TREATMENT INFLAMMATORY DISEASES ASSOCIATED WITH HIV-INFECTION

S.M.Gorbacheva, A.A.Mikhalev, V.I.Gorbachev

Institute of Postgraduate Medical Studies, Irkutsk, Russia

© Коллектив авторов, 2006 г.

В работе исследованы концентрации цефотаксима и цефепима в сыворотке крови и мокроте при введении препаратов с клеточной массой, полученной во время плазмафереза, и при введении традиционным методом. Определены основные фармакокинетические параметры цефалоспоринов III–IV поколений при экстракорпоральной антибиотикотерапии и внутривенном введении у больных с воспалительными заболеваниями, ассоциированными с ВИЧ-инфекцией.

The paper presents the study of concentrations of cefotaxim and cefepim in blood serum and phlegma when administering preparations with cell mass obtained during plasmapheresis and when it is administered by traditional method. The main pharmacokinetic parameters of cephalosporins of III–IV generations are determined in extracorporeal antibiotic therapy and when used intravenously in patients with inflammatory diseases associated with HIV-infection.

ВВЕДЕНИЕ

Использование направленного транспорта лекарственных средств в охваченную патологическим процессом зону позволяет, наряду с созданием в ней высокой концентрации вводимого препарата, максимально снизить выраженность реакции организма на медикаментозное воздействие, уменьшить терапевтическую дозу препарата и кратность введения [1–4].

Для направленного транспорта антибиотиков предпочтительным считается их введение с лейкоцитарной взвесью [3]. Однако выделение лейкоцитарной взвеси далеко не всегда возможно в стандартных условиях, что связано преимущественно с техническими сложностями. В настоящее время экстракорпоральная фармакотерапия (ЭКФТ) с антибиотиками активно применяется и при использовании в качестве носителей препарата всего пула клеток, полученного при выполнении плазмафереза [4, 5]. Это связано

с имеющимися данными о возможности сорбции лекарственных препаратов как на лейкоциты, так и на красные клетки крови [6].

Вместе с тем неисследованными остаются фармакодинамические процессы, возникающие при введении антибиотиков во всей клеточной массе, включающей в себя белый и красный компоненты крови. Данные о фармакокинетике того или иного препарата позволяют определить дозы, оптимальный путь введения, режим применения и продолжительность лечения.

Нами выполнены исследования по фармакокинетике ряда цефалоспоринов, использованных для ЭКФТ у ВИЧ-инфицированных больных с воспалительными заболеваниями легких. Выбор данной группы пациентов был обусловлен тем, что на фоне уже имеющегося иммунодефицита применяемая массивная антибиотикотерапия усугубляет нарушения иммунитета. Применение ЭКФТ позволяет снизить дозы используемых препаратов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клиническую фармакокинетику как цефотаксима, так и цефепима исследовали у 10 пациентов при ЭКФТ и у 10 больных при стандартном внутривенном введении. В обеих группах применяли половину стандартной суточной дозы антибиотика. До окончания периода забора проб для исследования повторно антибиотик не вводили. В исследование были включены пациенты с догоспитальной двусторонней нижнедолевой пневмонией, ассоциированной с ВИЧ-инфекцией.

Введение антибиотика с клеточной массой проводили по следующей схеме: осуществлялась гемэкзфузия в количестве около 5% ОЦК (300–350 мл) с последующим замещением кристаллоидными растворами. Гепаринизированную кровь подвергали гравитационному разделению при скорости 2000 об/мин в течение 12 мин с использованием центрифуги ОС6М. После удаления плазмы крови при помощи плазмоекстрактора в полученную клеточную массу вводили антибиотик из расчета половины суточной дозы и 2 мл 1% раствора АТФ. Смесь инкубировали при температуре 20° С в течение 40 мин с последующей реинфузией. Процедуру повторно выполняли через 48 ч.

Для определения содержания антибиотика в крови и мокроте использовали метод последовательных разведений в жидкой среде. Питательной средой в этом случае служила фенол-сывороточная среда [7]. Концентрацию антибиотиков в сыворотке крови определяли через 0,5; 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 18, 24, 36 и 48 ч, а в мокроте — через 1, 2, 4, 6, 8, 12, 16, 24, 36 и 48 ч после введения.

Для оценки фармакокинетики лекарственных препаратов использовали следующие параметры: минимальная подавляющая концентрация (МПК), константа скорости элиминации (Ke_i), период полувыведения ($T_{1/2}$) — время, необходимое для уменьшения в 2 раза концентрации препарата в крови, зависящее от константы скорости элиминации ($T_{1/2} = 0,693/Ke_i$). Кроме того, оценивали объем распределения препарата (V_d), характеризующий степень его захвата тканями из плазмы крови по формуле: $V_d = D/C_0$, где V_d — условный объем жидкости, в котором нужно растворить всю попавшую в организм дозу препарата (D), чтобы получилась концентрация, равная кажущейся начальной концентрации в сыворотке крови (C_0). Проводился расчет площади под кривой «концентрация — время» (AUC), ограниченной фармакокинетической кривой и осями координат ($AUC = C_0/Ke_i$) [7, 8].

Статистическая обработка результатов проведена с помощью пакета программ Statistica for Windows 6,0, полученные данные представлены в виде медианы с нижним и верхним квартилями

(25-й и 75-й процентиля). Сравнение количественных показателей двух независимых групп осуществлялось при помощи критерия Манна — Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенные исследования фармакокинетики цефотаксима при различных вариантах введения показали следующее: период полувыведения при ЭКФТ был равен 135,9 мин (138,8–151,06 мин) и превышал показатель при обычном внутривенном введении, равный 62,85 мин (57,15–70,2 мин) в 2,11 раза ($p < 0,01$). При введении цефотаксима с клеточной массой также отмечено уменьшение в 2,1 раза (по сравнению с традиционным введением) константы скорости элиминации, характеризующей скорость исчезновения препарата из организма путем биотрансформации и выведения.

При ЭКФТ Ke_i соответствовала 0,66 (0,59–0,72) мин^{-1} , а при обычном введении 0,31 (0,27–0,3) мин^{-1} ($p < 0,01$). Такое изменение исследуемых параметров свидетельствует о более выраженном накоплении цефотаксима в периферических тканях при введении с клеточной массой.

Интегральная площадь под фармакокинетической кривой у больных, в лечении которых применялась ЭКФТ, составила 385,29 мкг·мин (388,17–464,66 мкг·мин) и в 1,9 раза превышала показатель при внутривенном введении препарата, равный 190,28 мкг·мин (157,32–237,18 мкг·мин) ($p < 0,025$). Необходимо помнить, что величина AUC связана объемом распределения и общим клиренсом. При линейности кинетики препарата в организме величина AUC пропорциональна общему количеству (дозе) препарата, попавшего в системный кровоток (рис. 1).

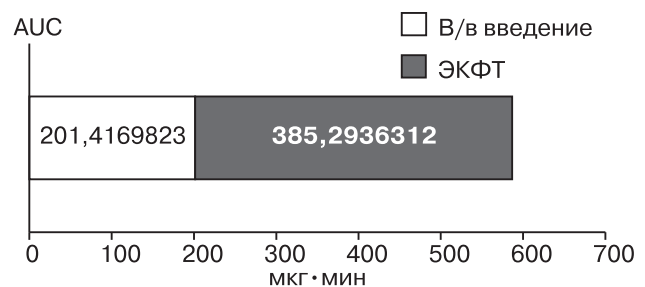


Рис. 1. AUC при исследовании содержания цефотаксима в сыворотке крови. Пояснения в тексте.

Минимальная подавляющая концентрация (МПК) для большинства инфекционных возбудителей у цефотаксима составляет 1–2 мкг/мл. При введении цефотаксима при ЭКФТ его МПК в сыворотке крови сохраняется на 12–16 ч дольше, чем при обычном внутривенном введении. Так, через 24 ч после однократного введения МПК цефотаксима в сыворотке крови при ис-

пользовании ЭКФТ составила 0,4 мкг/мл (0,2–0,6 мкг/мл), а при обычном внутривенном введении — 1,22 мкг/мл (1–1,6 мкг/мл) ($p < 0,05$) (рис. 2).

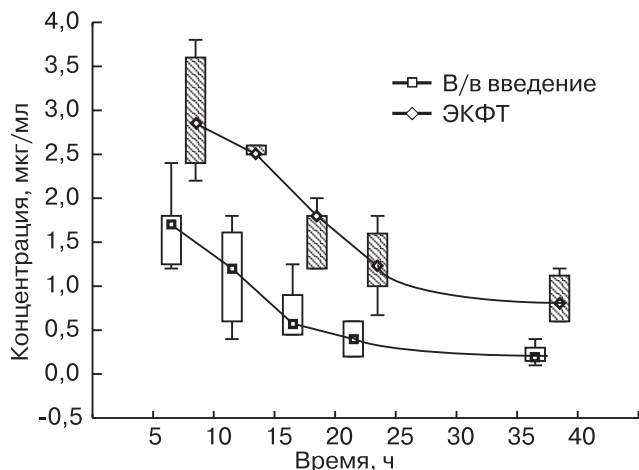


Рис. 2. Динамика содержания цефотаксима в сыворотке крови.

Пиковая концентрация данного препарата в мокроте при ЭКФТ равнялась 5,8 мкг/мл (5,5–6,0 мкг/мл) и была в 1,3 раза выше максимального показателя в мокроте при традиционном внутривенном введении, соответствующего 4,3 мкг/мл (3,8–4,6 мкг/мл) (рис. 3). Длительность сохранения эффективных терапевтических концентраций цефотаксима в мокроте у больных с пневмониями различалась в 2–3 раза: при использовании ЭКФТ — 30–36 ч, при внутривенном введении — 12–18 ч.

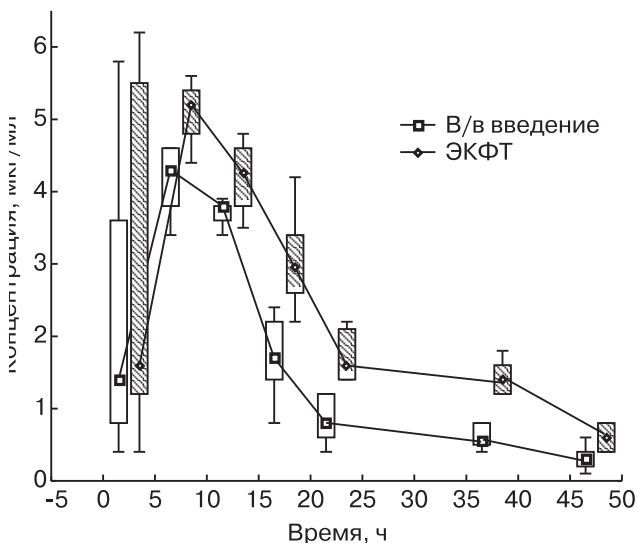


Рис. 3. Динамика содержания цефотаксима в мокроте.

Аналогичные исследования были выполнены при использовании для ЭКФТ антибиотика цефепима. Интегральная площадь под фармакоки-

нетической кривой при обычном введении составляла 457,18 мкг·мин (412,68–468,99 мкг·мин), что было в 1,7 раза меньше, чем при использовании ЭКФТ — 727,18 мкг·мин (727,18–801,71 мкг·мин) ($p < 0,001$) (рис. 4).

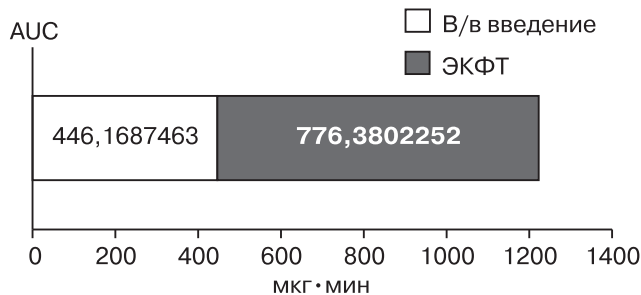


Рис. 4. AUC при исследовании содержания цефепима в сыворотке крови. Пояснения в тексте.

Период полувыведения цефепима при ЭКФТ составил 188,97 мин (188,97–198,42 мин), в отличие от 118,81 мин (112,87–120,33 мин) при внутривенном введении ($p < 0,001$). Соответственно с увеличением $T_{1/2}$ в 1,7 раза снизилась константа элиминации при использовании ЭКФТ по сравнению с внутривенным введением. При ЭКФТ константа элиминации соответствовала $0,22 \text{ мин}^{-1}$ ($0,2–0,22 \text{ мин}^{-1}$), а при традиционном — $0,34 \text{ мин}^{-1}$ ($0,34–0,36 \text{ мин}^{-1}$) ($p < 0,001$) (рис. 5).

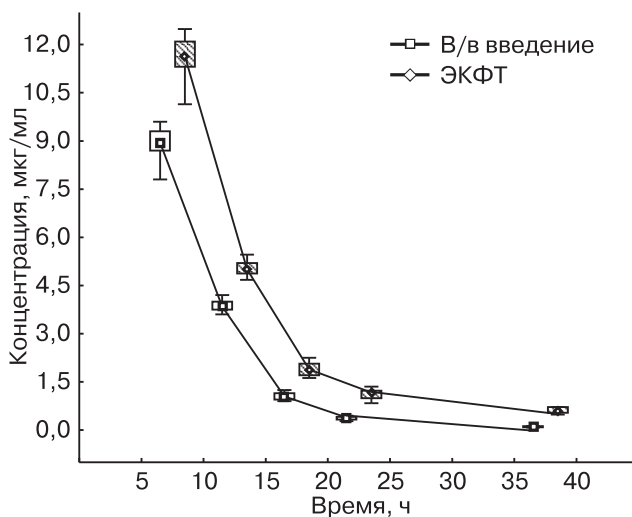


Рис. 5. Динамика содержания цефепима в сыворотке крови.

МПК цефепима для большинства возбудителей составляет 2–4 мкг/мл. При введении цефепима с клеточной массой МПК в сыворотке крови сохраняется в течение 18–24 ч, тогда как при традиционном введении — лишь 10–12 ч. К 18 ч уровень содержания цефепима в сыворотке крови при ЭКФТ составил 1,17 мкг/мл (0,99–1,23 мкг/мл), а при обычном введении — 0,39 мкг/мл (0,33–0,41 мкг/мл) ($p < 0,05$).

МПК цефепима в мокроте, равная 2 мкг/мл, достигалась через 2 ч после введения антибиотика при ЭКФТ. Пиковая концентрация в мокроте при традиционном введении цефепима соответствовала 6,2 мкг/мл (5,6–6,4 мкг/мл) и наблюдалась через 4 ч. При использовании ЭКФТ содержание цефепима в мокроте достигает пика в то же время, но составляет 9,1 мкг/мл (8,4–9,2 мкг/мл) ($p < 0,05$). Эффективная терапевтическая концентрация в мокроте при введении с клеточной массой сохранялась в течение 36–42 ч и составляла 1,8 мкг/мл (1,4–2,2 мкг/мл), а при внутривенном введении МПК в мокроте сохранялась в течение 24 ч и соответствовала 2,1 мкг/мл (1,8–2,4 мкг/мл) (рис. 6).

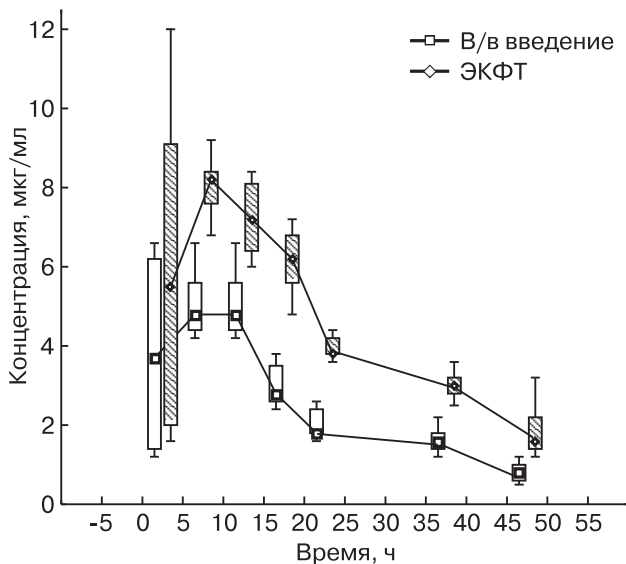


Рис. 6. Динамика содержания цефепима в мокроте.

Таким образом, полученные нами данные говорят о возможности и перспективности использования для ЭКФТ с антибиотиками не только лейкоцитарной взвеси, но и всей клеточной массы, полученной при выполнении стандартного плазмафереза.

ВЫВОДЫ

1. При введении антибиотиков с клеточной массой крови существенно меняется их фармакокинетика: удлиняется период полувыведения, уменьшается константа элиминации, увеличивается площадь под фармакодинамической кривой по сравнению с традиционным внутривенным введением. Для цефотаксима период полувыведения препарата увеличился в 2,11 раза, а для цефепима — в 1,66 раза; площадь под кривой «концентрация — время» — в 1,9 раза для цефотаксима и в 1,7 раза для цефепима по сравнению обычным внутривенным введением.

2. При введении антибиотиков с клеточной массой крови увеличивается время сохранения эффективной терапевтической концентрации в сыворотке крови: для цефотаксима — в 2–3 раза, для цефепима — в 1,5–2 раза.

3. Экстракорпоральная фармакотерапия с клеточной массой позволяет создать высокие и устойчивые концентрации антибиотика в очаге воспаления. Минимальная подавляющая концентрация цефотаксима в мокроте при введении с клеточной массой сохраняется в течение 30–36 ч, в отличие от 12–18 ч при внутривенном введении, а минимальная подавляющая концентрация цефепима — в течение 36–42 ч и 18–24 ч соответственно.

ЛИТЕРАТУРА

1. Горбачев В.И., Зарубин М.В. Экстракорпоральная фармакотерапия // Эфферентная терапия.— 2002.— № 2.— С. 12–19.
2. Костюченко А.Л. Эфферентная терапия.— СПб.: Фолиант, 2000.— 432 с.
3. Бельских А.Н., Потапчук В.Б. Совместное применение антибиотиков и экстракорпоральных методов детоксикации в гнойно-септической хирургии // Сб. тр. 9-го ежегодного Санкт-Петербургского нефрологического семинара.— СПб., 2001.— С. 101–102.
4. Протопопова Г.М., Власов С.В., Крейнес В.М. Реинфузия клеточной массы крови после ее инкубации с антибиотиком в лечении неосложненной пневмонии у детей // Эфферентная терапия.— 1998.— Т. 4, № 4.— С. 47–50.
5. Швецов Д.А., Ержанов О.Н., Аубакиров Д.К. Применение антибиотиков в клеточной взвеси малых доз крови при гнойных заболеваниях легких и плевры // Тр. 3-го Росс. нац. конгресса «Человек и лекарство».— М., 1996.— С. 273.
6. Дмитриева Л.А. Закономерности сорбции на эритроцитах глюкокортикоидных гормонов и тимических пептидов и использование этого феномена в иммунокоррекции: Автореф. дисс.... канд. мед. наук.— Иркутск, 1996.— 22 с.
7. Навашин С.М., Фомина И.П. Рациональная антибиотикотерапия.— М.: Медицина, 1982.— 495 с.
8. Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепахин В.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия.— М., 1993.— 397 с.

Поступила в редакцию 28.11.2005 г.
Рецензент Е.В. Степанова.

МЕДИЦИНСКАЯ ЭКОЛОГИЯ

УДК 57.088.7:616-039.71

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ Часть I

А.П.Щербо, А.В.Киселев

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, Россия

GENETIC MONITORING IN MEDICAL ECOLOGY. Part I

A.P.Shcherbo, A.V.Kiselev

St.-Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies, Russia

© А.П.Щербо, А.В.Киселев, 2006 г.

Рассмотрены предпосылки для изучения и гигиенической оценки мутагенности факторов окружающей среды, представлены и обоснованы составляющие эколого-генетического мониторинга: оценка мутагенности в процессе гигиенического нормирования, выявление генотоксикантов в объектах окружающей среды. Представлены материалы по оценке генетического здоровья населения: изучение морфологических аномалий, биоиндикация мутагенных эффектов у населения; а также современная систематизация эколого-генетических маркеров влияния загрязнения среды на здоровье человека. По результатам исследований предложены концепция и алгоритм выполнения эколого-генетических исследований.

Preconditions for investigation and hygienic assessment of mutagenicity of environmental factors were considered, there were presented and substantiated components of ecologo-genetic monitoring: mutagenicity assessment in the hygienic rating process, revealing gene toxicants in the objects of the environment. Materials connected with assessment of genetic health of the population were presented. They included the study of morphologic anomalies, bioindication of mutagenic effects on population as well as modern systemization of ecologo-genetic markers of the effect of environmental contamination on human health. In accordance with the results of investigations the conception and the algorithm of carrying out ecologo-genetic research were suggested.

ВВЕДЕНИЕ

Если бы авторам предложили подобрать эпиграф к данной статье, то мы испросили бы у академика Николая Павловича Бочкова разрешения использовать в этом качестве такие его слова: «Экологи и генетики должны выполнить свою главную задачу по сохранению наследственности человека — этого бесценного дара эволюции, который передается из поколения в поколение. Потомки не должны страдать от экологической небрежности родителей» [1].

Истоки современных эколого-гигиенических проблем, включая и их генетическую составляющую, следует искать в том числе и в эволюции общественного и профессионального восприятия гигиенической науки и практики, профилактической медицины, их места, значения и востребованности в системе усилий, направленных на сохранение или восстановление здоровья на-

селения. Показателен в этом смысле пример возникновения кафедры медицинской экологии им. Г.В.Хлопина СПбМАПО, которую имеют честь представлять авторы и которая готовится отметить осенью 2006 года свое 100-летие.

В 1904 г. собрание преподавателей Императорского Клинического института Великой княгини Елены Павловны, имея в виду все более возрастающее «значение гигиены и бактериологии для каждого практического врача», как было сказано в отчете института за 25 лет работы (1910 г.), ходатайствовало об учреждении кафедры гигиены с общей бактериологией. Несмотря на социальные бури 1905 года анатомо-гигиенический корпус был возведен. Его второй этаж, предназначенный для новой кафедры, был оснащен оборудованием, выписанным из Германии (правда, из-за забастовок на железной дороге, оно было доставлено с некоторым опозданием). Поэтому кафедра начала свою работу лишь осе-

нию 1906 г. В ноябре 1905 г. на должность заведующего был избран Г.В.Хлопин, чье имя носит наша кафедра сегодня.

В контексте данной статьи примечательно то, что гигиеническая кафедра была создана именно в клиническом учебном и лечебном заведении. Наши теперь уже далекие предшественники, принимая это решение, понимали роль гигиенического знания в обеспечении успеха клинической медицины. Не в последнюю очередь это понимание сложилось под влиянием взглядов выдающихся гигиенистов того времени: М.Петтенкофера, А.П.Доброславина, Ф.Ф.Эрисмана, Г.В.Хлопина. К их весьма масштабным в социальном плане идеям прислушивались не только в профессиональной среде, но и в обществе в целом. Ф.Ф.Эрисману, например, принадлежат слова: «Санитарное изучение необходимо и для рационального устройства лечущей медицины». И, наконец, об уровне мотивации решения об открытии кафедры говорит тот факт, что для ее создания в условиях финансового и штатного дефицита пришлось пожертвовать кафедрой физиологии, которая была упразднена и больше никогда не возобновила свое существование в структуре института.

Несмотря на первоначальное название, фактически кафедра сразу стала функционировать как кафедра профилактической медицины в самом широком смысле этого понятия, что положительным образом отразилось на подготовке врачей-клиницистов, а затем, начиная с 1912 г., — и врачей-гигиенистов. Взаимное обогащение и дополнение профилактической и клинической медицины было очевидным, однако позже, уже в советское время, в ходе создания системной санэпидслужбы, дифференцировки гигиены на гигиену питания, труда, коммунальную, подростковую и т. д., научная гигиена практически «разошлась» с клинической практикой, и последствия этого до сих пор не преодолены.

Эта историческая преамбула — не столько дань предстоящему юбилею кафедры, сколько указание на длительную дезинтеграцию гигиены и клиники, существенно обеднявшую оба направления отечественной медицины.

ОБ УГЛУБЛЕНИИ ИНТЕГРАЦИИ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Современная медицинская экология начала формироваться 15–20 лет назад на стыке гигиенических и клинических дисциплин, объединяя и интегрируя их, постепенно преодолевая корпоративность и свойственные сложившимся направлениям медицины традиционализм и инерцию в восприятии нового. Именно привлечение

в науку о здоровье и нездоровье человека экологического фундамента, дотоле практически отсутствовавшего в клинических дисциплинах, должно стимулировать процесс дальнейшего познания динамики здоровья человеческих популяций в связи с качеством среды, а следовательно создавать возможность более полноценной охраны здоровья человека. Это в полной мере относится и к актуальнейшим задачам генетического мониторинга в медицинской экологии, попытку воспроизведения концепции которого авторы предприняли в настоящей статье.

Напомним, что медицинская экология, являясь прикладным сектором фундаментальной экологии, изучает неблагоприятные, главным образом антропогенные воздействия на окружающую среду, так называемые антропогенные возмущения в биосфере, и влияние этой среды на человека. Если уровень антропогенных воздействий на среду превышает предел, называемый ассимиляционной емкостью биосферы, то она переходит в состояние экологического кризиса, опасного для здоровья населения. Важно осознать, что для преодоления или предотвращения развития такого кризиса среды обитания антропогенное давление необходимо сбалансировать с ее ассимиляционными, компенсаторными возможностями.

Реакция человеческого организма на антропогенное воздействие в общем аналогична реакции биосферы: экологическое давление компенсируется организмом до определенного порога, за которым наступают изменения, приводящие к болезни. Человек и биосфера, несмотря на их разномасштабность (а при изучении наследственности на разрешающем уровне молекулярной биологии эта категория становится условной), могут быть описаны как многомерные нелинейные системы. С позиций медицинской экологии особенно важно знать, как влияют на них различные возмущающие факторы (включая пресс генотоксикантов), насколько они стабильны, как адаптируются к этим воздействиям, возвращаясь (если это остается возможным) в свое исходное состояние.

В мировых классификациях насчитывается более шести тысяч нозологических форм, причем 80% из них так или иначе являются производными экологического напряжения. Отрицательные антропогенные факторы не только воздействуют на экосистемы, но и способствуют снижению резервов здоровья на индивидуальном и популяционном уровнях, нарастанию степени психофизиологического и генетического напряжения и, как следствие, росту специфической патологии и появлению новых форм «экологических» болезней. Поэтому представляется очевидным, что клиницист, в интересах успешного лечения больного,

а также формирования стратегии и тактики популяционной профилактики, должен знать, какая, например, часть патологии, с которой он имеет дело у конкретного пациента, обусловлена негативным влиянием среды (ее факторы можно подвергать эффективной коррекции), а что определено наследственностью (в определенном диапазоне возможностей также подвергается коррекции), образом жизни, уровнем медицинской помощи и прочими факторами. Иными словами, он должен владеть или быть знаком с методологией выявления медико-экологических причинно-следственных связей, их вычленения и измерения, что часто нелегко, но необходимо. Не забудем, как отмечал председатель Научного совета «Геном человека» академик РАН Л.Киселев, что мы, с тем или иным успехом, давно перешли «от науки описательной к науке причинно-следственной» [2].

Период переходной экономики в нашей стране характеризовался падением производства и, как следствие, определенным снижением загрязнения окружающей среды. Однако экологическая ситуация, и это особенно важно осознавать клиницистам сегодня, продолжает оставаться весьма напряженной, что связано с последствиями экстенсивной, с применением устаревших технологий, экономической деятельности прошлых десятилетий. Загрязняющие вещества в значительных концентрациях накапливаются в объектах окружающей среды, особенно в почве, донных отложениях и воде водоемов и водотоков, по трофическим цепям они попадают в продукты питания и питьевую воду.

Тревожным фактом является «деградация» очистных сооружений, поскольку экономические проблемы не позволяют в достаточном объеме финансировать их работу.

Исследователям известно, что выявление, формализация и, тем более, измерение причинно-следственных связей в системе среда обитания — здоровье требует весьма масштабных исследований в течение длительного периода, даже в случае изучения влияния на здоровье единичного фактора. При комбинированном действии ряда агентов задача многократно усложняется и требует еще больших усилий.

Данные наших исследований и работ наших коллег [3–7] позволяют сформулировать основные проблемы, характерные для гигиенического изучения популяционной динамики мутагенеза и его последствий, без учета и методически выверенного преодоления которых невозможен прогресс в рассматриваемой сфере науки и медицинской практики.

Это следующие трудности:

— многофакторность влияния окружающей среды на организм;

- многофакторность ответных реакций;
- неаддитивные эффекты и нелинейность взаимосвязей;
- длительный лаг проявления ответных реакций;
- часто опосредованный характер воздействий;
- синергизм при действии нескольких факторов, например, асбеста и табачного дыма;
- индивидуальные особенности организма-мишени или характерные свойства популяции-мишени, определяющие разную чувствительность к воздействию экологических агентов;
- частая неточность и ошибочность данных официальной статистики;
- методические трудности, связанные с организацией сбора экологически ориентированных данных и их обработкой.

В решении Пленума научного совета по экологии человека и гигиене окружающей среды РАМН и Минздравсоцразвития РФ от 16–17 декабря 2004 г. обращается внимание на «необходимость дальнейшей интеграции гигиены окружающей среды, экологии человека и клинических разделов медицины — биологических наук (молекулярная биология и генетика, биохимия, иммунология и др.). Принцип единства методов гигиенической и современной клинической диагностики нашел отражение в таких новых разделах медицины, развивающихся в зарубежных странах, как клиническая экология, метаболическая медицина, экологическая медицина, интегративная медицина и др., которые могут быть представлены единым термином — медицина окружающей среды».

Справедливости ради отметим, что перечисленные направления развиваются не только за рубежом [6–13].

СОЦИАЛЬНО-ГИГИЕНИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ

Подойти к разрешению названных проблем сегодня невозможно без использования концепции и средств социально-гигиенического мониторинга (СГМ), который активно развивается в нашей стране. В течение 10 лет создавалась система, призванная быть основой изучения влияния факторов среды обитания на здоровье для разработки и реализации эффективных профилактических мероприятий. Создан и совершенствуется Федеральный информационный фонд социально-гигиенического мониторинга (ФИФ СГМ), где накапливаются и обрабатываются данные, поступающие с территорий в соответствии с регламентированным перечнем социальных, демографических и медико-экологических показателей (сегодня это утвержденный в 2002 г. Перечень показателей II этапа СГМ) [14].

Попытки выявить и оценить влияние вредных факторов окружающей среды на здоровье предпринимались в нашей стране, начиная с 60-х годов XX века. Правда, этот ранний этап исследований ограничивался, главным образом, гигиеническим изучением свойств воздуха, почвы, питьевых и сточных вод для нормативной регламентации их параметров в виде ПДК и родственных показателей [3, 6]. Биологические эффекты изучались на животных, и результаты экстраполировались на человека, что и служило основанием для установления величин ПДК. Последствия некорректной экстраполяции ослабляли введением в механизм нормирования соответствующих коэффициентов, что нередко приводило к утверждению столь минимизированных нормативных величин, что на практике их обеспечение (и контроль) оказывались невозможными.

Преодолевая понятные специалистам сложности с подсчетом количества установленных к настоящему времени нормативных величин загрязнителей в объектах окружающей среды, мы пришли к следующим, как нам кажется, близким к истине цифрам: в атмосферном воздухе (ПДК, ОБУВ) нормировано содержание около 2200 веществ, в водной среде (ПДК, ОДУ) — около 2000, в воздухе рабочей зоны — около 2400 и в почве (ПДК, ОДК) — около 200 веществ. Из этих количеств лабораториями санэпидслужбы определяются около 260, 150, 260 и 30 веществ соответственно.

Процентные соотношения этих величин представлены на рисунке.

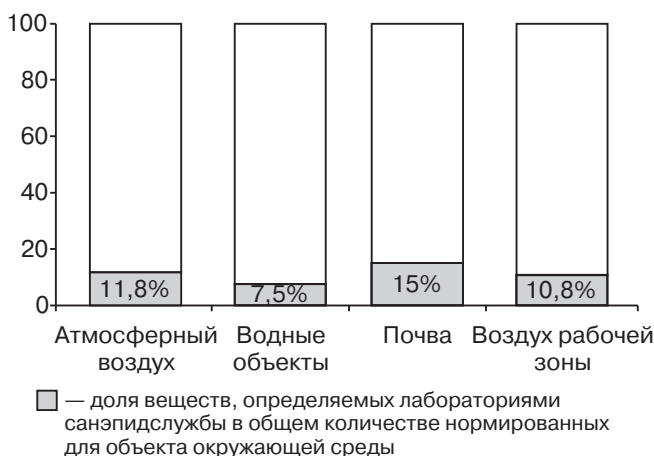


Рисунок. Эффективность использования государственных нормативов качества объектов окружающей среды.

Характерно в этом плане наблюдение по г. Новосибирску: на предприятиях города используется не менее 1000 наименований ингредиентов, статистический отчет ведется по 100, контролируется загрязнение атмосферы по 10 ингредиентам [15].

Несложные расчеты позволяют убедиться, что лишь весьма скромная часть (в среднем 10,1%) государственных нормативных величин сегодня может быть реально использована для мониторинга среды.

Несмотря на целесообразность использования ПДК как критерия минимизации загрязнения окружающей среды, приходится признать недостаточную его роль как категории, способной эффективно влиять на формирование адекватных управленческих решений. Тем не менее институт ПДК и исследования, его обеспечивающие, внесли большой вклад в разрешение рассматриваемых здесь проблем, позволили накопить значительный научный материал для утверждения правил и государственных нормативов и для последующих исследований здоровья населения и его прогнозирования.

В 70–80-е годы на основании исследований, проведенных в крупных городах, начали отрабатываться методы изучения состояния здоровья населения с попытками увязать его с загрязнением атмосферного воздуха, водоемов.

В 1982 г. в масштабах государства была развернута автоматизированная государственная информационная система «АГИС-Здоровье». В ней оценивались параметры факторов окружающей среды и здоровья в сравнении с относительно чистыми (контрольными) зонами, и на этой основе делались попытки ранжирования территорий и формирования адресных рекомендаций. Однако, как отмечали Е.Н.Беляев и соавт. (2002) [16], опыт системы «АГИС-Здоровье» показал, что «при наблюдении за отдельными факторами среды и нозологическими формами заболеваний построить устойчивые модели причинно-следственных связей в системе среда обитания — здоровье населения не представляется возможным». Отметим, что и этот этап исследований, связанный с функционированием системы «АГИС-Здоровье», в реальных социально-экономических и правовых условиях не обеспечил позитивного влияния на государственную экологическую политику, несмотря на достаточно убедительные научные данные об экологически обусловленных изменениях здоровья.

Возвращаясь к социально-гигиеническому мониторингу, характеризующему современный виток развития эколого-гигиенической «спирали», отметим, что СГМ — это сложная межведомственная система наблюдения с анализом поступающей информации и прогнозированием возможных ситуаций как в ближайшем, так и в отдаленном будущем. Мониторинг развивается сегодня на основе постановления Правительства, согласно которому СГМ является государственной системой наблюдения, анализа, оценки и прогноза состояния здоровья населе-

ния и среды обитания человека, а также определения причинно-следственных связей между здоровьем населения и воздействием факторов окружающей среды [17, 18].

16 марта 2000 г. Минздравом РФ был утвержден «План мероприятий по развитию системы социально-гигиенического мониторинга», согласно которому кафедре медицинской экологии СПбМАПО было поручено «организовать подготовку кадров специалистов санэпидслужбы по вопросам ведения социально-гигиенического мониторинга и оценки риска факторов среды обитания для здоровья населения» [19]. Кроме того, специалисты нашей кафедры активно включились в обозначенную этим документом разработку унифицированной системы показателей СГМ.

Исследование авторами динамики становления СГМ в стране и в Санкт-Петербурге, в частности изучение публикаций по этой теме, позволяет отметить, что масштабная работа, проводимая в рамках социально-гигиенического мониторинга, не компенсирует его недостатков. В их числе незаконченность разработки показателей СГМ и научно-методического обеспечения их использования, невозможность внедрения новых блоков унифицированных показателей без дополнительного финансирования, включая эколого-генетические исследования широкого спектра, реализация которых потребует расширения номенклатуры исследований, их качественных характеристик, а следовательно оснащения лабораторной базы современным оборудованием, компьютеризации, подготовки исследовательских кадров [20, 21].

В настоящее время мониторинг базируется, прежде всего, на отчетных статистических формах, данные которых уже подвергнуты определенной обработке, что чревато искажениями, связанными, например, с неправильной группировкой первичных данных. Недостаточно представителен перечень контролируемых показателей здоровья населения, отсутствует возрастное деление, возникают трудности с расчетом стандартизованных показателей, которые позволили бы достоверно сравнивать данные, полученные с разных территорий. Более того, группировка показателей, характеризующих загрязненность среды обитания, не предусматривает их сопоставления с показателями здоровья населения [22].

Проблемы СГМ — это проблемы роста, при этом и безусловные сторонники, и критики складывающейся системы сходятся в одном: необходимо дальнейшее совершенствование параметров за счет первичных данных о состоянии здоровья населения, выборочных исследований по индикаторным территориям и группам насе-

ления, а также по индикаторным показателям здоровья (см. часть II настоящей публикации в следующем номере журнала).

Среди основных задач нынешнего (2-го) этапа ведения системы СГМ в Приказе МЗ РФ № 234 от 22.07.2002 г. «О дальнейшем развитии и совершенствовании работы по ведению социально-гигиенического мониторинга» обозначены отбор ведущих показателей нарушения здоровья, по которым следует вести слежение в системе СГМ, а также отбор ведущих загрязнителей по факторам окружающей среды и территориям для оптимизации лабораторного контроля и выделения наиболее значимых для СГМ [14].

В соответствии с решением Коллегии Минздрава России от 28.05.2002 г., а также с распорядительными документами Минздравсоцразвития России в 2003–2004 гг., с участием кафедры медицинской экологии СПбМАПО проведена работа по усовершенствованию Перечня показателей СГМ [20, 21, 23]. Проект Перечня, находящийся на рассмотрении в Роспотребнадзоре, был приведен в соответствие с Показателями Европейской информационной системы СГМ, Перечнем социально-значимых заболеваний, утвержденным постановлением Правительства РФ от 01.12.2004 г. № 715, Перечнем показателей угроз национальной безопасности (А21–2162 от 29.08.2003 г.).

ЭКОЛОГО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ

Проект Перечня располагает новыми показателями, характеризующими качество объектов окружающей среды, социально-экономическое состояние территорий, здоровье населения, в том числе и теми из них, которые позволяют подойти к анализу генетических событий в популяции в зависимости от содержания генотоксикантов в объектах окружающей среды. Другими словами, речь идет о наличии в системе СГМ элементов генетического мониторинга.

С удовлетворением отметим, что в одном из последних директивных документов в области ведения СГМ [24] подчеркивается необходимость расширения исследований влияния объектов и факторов окружающей среды на наличие и концентрации различных соединений и веществ биологической, химической и радиационной природы для оценки их комплексного и изолированного воздействия, а также «общей токсичности (в том числе генотоксичность), канцерогенности и мутагенности исследуемого образца объекта или фактора».

Конечно, генетический научный мониторинг значительно шире и глубже, чем рамки возможностей СГМ; для его реализации необходимы более основательные научные исследования, про-

водимые не только клиницистами, но и гигиенистами, и именно их внимание к проблеме мы еще раз хотим привлечь настоящей публикацией.

По определению Ю.А.Ревазовой (1997) [25], расширенное понимание мониторинга генетических последствий загрязнения окружающей среды базируется на параллельном и одновременном определении содержания генотоксикантов в различных компонентах окружающей среды и оценке генетического здоровья населения. Этапность проведения генетического мониторинга должна быть основана на комплексном экспериментальном и внеэкспериментальном изучении потенциальной мутагенности как отдельных соединений, так и суммарной мутагенной активности (СМА) проб объектов окружающей среды, а также исследованиях на лабораторных генетических тест-объектах и эпидемиологических наблюдениях на людях.

Очевидно, что объективным механизмом оценки мутагенного риска химических загрязнений среды являются эпидемиологические исследования. Однако и они далеко не всегда позволяют с достаточной достоверностью отнести, например, дополнительное (против обычно наблюдаемого или предполагаемого) количество случаев наследственных синдромов на счет действия того или иного биологического, химического или физического фактора. Ведь каждый человек на производстве, при контактах в среде обитания, употреблении продуктов питания и воды подвергается в течение жизни воздействию многих токсикантов и их комбинаций. Нередко выводы о причинно-следственных связях бывают затруднены вследствие ограниченных данных эпиданализа из-за малой выборки, что характерно для скрининга наследственной патологии. Поэтому очевидно, что для получения достоверной информации, пригодной для конструирования и измерения причинно-следственных связей в системе «генотоксиканты — наследственная патология» необходимо сочетание лабораторных методов тестирования, внеэкспериментального компьютерного моделирования на основе банка данных о токсичности и связях «структура — активность» исследуемого вещества и возможно более широких эколого-эпидемиологических наблюдений.

В международном регистре (CAS-Chemical Abstract Service, <http://www.cas.org>) сегодня зарегистрировано 19 миллионов химических веществ, и их число каждый день увеличивается на тысячу. Далеко не все из них попадают в окружающую среду, и тем не менее количество загрязнителей ежегодно увеличивается на 3500, т. е. на 10 соединений в день.

Как отмечает Н.П.Бочков (2004), «в XX веке были выяснены основные закономерности инду-

цированного мутагенеза, показывающие неотложность мер по оздоровлению окружающей среды: среди главных характеристик индуцированного мутагенеза можно указать на: отсутствие порога действия, зависимость эффекта от дозы, стабильный характер мутаций, аддитивность действия различных мутагенов, отсроченность действия» [1]. Ученый подчеркивает, что главным результатом фундаментальных генетических исследований по проблемам мутагенеза является разработка методов выявления мутагенной опасности, широкое применение которых позволит экологам сделать среду обитания человека более безопасной с генетической точки зрения.

Делать это необходимо в динамике по следующим причинам:

- уровень загрязненности окружающей среды в целом повышается со сравнительно быстрым изменением спектра факторов;

- комплексное воздействие многочисленных химических и радиационных загрязнителей дает суммарный эффект, превышающий допустимые уровни;

- в среде обитания человека все чаще появляются факторы с длительным периодом стойкости (диоксины, радионуклиды);

- современные жилые помещения с их полимерной «начинкой» могут быть источником мутагенных, тератогенных и канцерогенных факторов;

- мутационный процесс усиливают такие факторы, как стресс, широчайшее распространение психоактивных веществ (курение, употребление наркотиков).

Оценка мутагенности в процессе гигиенического нормирования

Примем во внимание, что гигиеническое нормирование вредных веществ в объектах окружающей среды (система государственного санитарно-эпидемиологического нормирования) стало сегодня «составной частью общего технического регулирования, посредством которого осуществляется правовое регулирование отношений в области установления, применения, исполнения обязательных и на добровольной основе требований к продукции, процессам производства, эксплуатации, хранения, перевозки, реализации и утилизации, выполнению работ или оказанию услуг, а также отношений в области оценки соответствия нормативным требованиям» [21]. Это важно потому, что исходя из Федерального закона «О техническом регулировании» от 27.12.2002 г. № 184-ФЗ вышеуказанные нормативы, в научный комплекс обоснования которых входят (и могут быть детерминирующими) исследования мутагенеза,

приобретают статус технического регламента — федерального закона, т. е. документа, требования которого обязательны для исполнения.

С сожалением приходится констатировать, что гигиеническое нормирование, прежде всего по причинам недостатка средств на соответствующие исследования, реализуется и используется далеко не в полной мере. А между тем изучение динамики и механизмов формирования генетических нарушений вследствие влияния факторов среды обитания для обоснования ПДК является необходимым этапом исследования при токсикометрии химических соединений. Распространенные теперь вместо ПДК ориентировочно допустимые концентрации вредных веществ в воздухе, почве, воде (ОБУВ, ОДК, ОДУ) в силу финансового дефицита обосновываются в основном расчетными методами. Поэтому они не становятся, в отличие от исследований по обоснованию ПДК, резервом генетической токсикологии, задачей которой является создание и пополнение свода и классификатора соединений по их потенциальной генетической опасности. Одним из примеров такого свода может служить выпускаемый УрО РАН под редакцией Р.А. Пшеничнова «Каталог мутагенов».

В ходе экспериментальной научной работы кафедры медицинской экологии обоснованы более 40 регламентов предельного содержания химических соединений в объектах среды обитания, среди которых около 20 утверждены как величины ПДК.

В экспериментах по изучению мутагенной опасности химических соединений мы исходили из того, что среди критериев отнесения токсикантов к соответствующему классу опасности, помимо абсолютных величин и соотношений пороговых концентраций, а также показателей кумуляции и стабильности, одним из основных является способность вещества вызывать отдаленные эффекты. Эти изучаемые нами эффекты (мутагенный, эмбриотоксический, тератогенный, гонадотоксический) в соответствии с регламентами [26] мы рассматривали как более опасные (по сравнению с общетоксическими), наличие которых дает основание относить вещества к более высоким (I–II) классам опасности.

При гигиеническом нормировании весьма сложно выявить влияние потенциальных мутагенов, действующих в малых дозах и при длительной экспозиции. При этом более чем актуален вопрос адекватности тестирования на животных как качественного предиктора для экстраполяции полученных данных на человека. В наших исследованиях мы ориентировались на положение о том, что грызуны различных видов и линий могут обладать разной чувствительностью к мутагенам,

однако исследовательская практика показывает, что каждое соединение, мутагенное для человека, является также мутагеном для одного или более видов экспериментальных животных [27].

Мутагенный эффект изучался как в подострых и хронических экспериментах на линейных белых крысах и мышах (микроядерный тест), так и *in vitro* в тесте Эймса *Salmonella*/микросомы. Механизмы тестирования, данные учета генных мутаций в тесте Эймса и хромосомных нарушений по микроядерному тесту на клетках костного мозга животных соотносили с рекомендациями и критериями, разработанными лидерами в этом секторе исследований — специалистами лабораторий медицинской генетики НИИ общей и коммунальной гигиены им.А.Н.Сысина (с 1992 г.— НИИ экологии человека и гигиены окружающей среды им.А.Н.Сысина РАМН).

Отметим, что в соответствии с современными данными при использовании микроядерного теста следует учитывать, что некоторые мутагены не индуцируют цитогенетические повреждения костного мозга, но оказывают действие на другие органы, причем различия уровней мутагенного эффекта в клетках разных органов составляют от 5 до 125 раз [28].

Следовательно, для получения объективных данных о мутагенных свойствах соединения необходима оценка частоты микроядер и в клетках других органов-мишеней (печени, легких, различных отделов ЖКТ, мочевого пузыря).

При экспериментальном изучении генотоксичности факторов окружающей среды следует иметь в виду, что мутагенез, индуцированный химическими веществами, в отличие, скажем, от ионизирующего излучения, в значительно большей степени зависит от особенностей метаболизма в клетках-мишенях и распределения изучаемого химического агента и его метаболитов по органам и тканям многоклеточного организма [29]. Это определяет ограниченную прогностическую эффективность тест-систем *in vitro*, что вызывает необходимость использования комбинаций или батарей краткосрочных тестов (например, дополнение теста Эймса изучением ДНК-повреждающей активности вещества в суспензионном Рес-тесте, а также использованием теста на индукцию SOS-ответа — SOS-хромотест).

Расширение возможностей «батарейного» тестирования с учетом его этапа может быть осуществлено с использованием:

- теста по учету доминантных летальных мутаций у грызунов — доминантных леталей (ДЛТ);
- теста по учету цитогенетических нарушений *in vivo* (Цит);
- теста по учету хромосомных aberrаций (ХА);

— теста по учету генных мутаций в клетках млекопитающих *in vitro* (ГМ).

Сравнительная эффективность тестов и их батарей представлена в таблице.

Таблица

Сравнительная эффективность тестов и их батарей
(по С.К.Абилеву, 2003)

Тесты	Исп
Тесты <i>in vitro</i>	
Эймс	0,02
ГМ	0,02
ХА	0,04
Эймс+ГМ	0,04
Эймс+ХА	0,06
ГМ+ХА	0,06
Эймс+ГМ+ХА	0,06
Тесты <i>in vivo</i>	
Цит	0,15
ДЛТ	0,29
Цит+ДЛТ	0,33
Тесты <i>in vitro</i> + <i>in vivo</i>	
Эймс+ГМ+Цит+ДЛТ	0,34
Эймс+ХА+Цит+ДЛТ	0,36
ГМ+ХА+Цит+ДЛТ	0,36
Эймс+ГМ+ХА+Цит+ДЛТ	0,36
Тесты <i>in vitro</i>+ Цит	
Эймс+Цит	0,16
ГМ+Цит	0,15
ХА+Цит	0,2
Эймс+ГМ+Цит	0,16
Эймс+ХА+Цит	0,2
ГМ+ХА+Цит	0,21
Эймс+ГМ+ХА+Цит	0,21
Тесты <i>in vitro</i>+ДЛТ	
Эймс+ДЛТ	0,3
ГМ+ДЛТ	0,3
ХА+ДЛТ	0,31
Эймс+ГМ+ДЛТ	0,34
Эймс+ХА+ДЛТ	0,32
ГМ+ХА+ДЛТ	0,33
Эймс+ГМ+ХА+ДЛТ	0,32

Анализ приведенных данных показывает, что эффективность батарей тестов практически не зависит от количества включенных в них тестов. Важными являются индивидуальные качественные характеристики тестов. Например, тесты на клетках млекопитающих *in vitro* (ХА, ГМ) оказались более эффективными, чем широко применяемый бактериальный тест Эймса. Тесты *in vivo* более эффективны, чем тесты *in vitro*. Тест на доминантные летали оказывается более эффектив-

ным, чем тест на цитогенетические нарушения в соматических клетках.

В контексте оценки систем тестирования генотоксической активности факторов окружающей среды следует назвать исследования на мухах вида *Drosophila melanogaster*. Сущность стандартного теста на индукцию доминантных леталей в зародышевых клетках самцов мухи заключается в выявлении генетических изменений в сперматозоидах самцов-родителей, возникающих под влиянием изучаемого фактора, что приводит организм следующего поколения, развивающийся из оплодотворенной таким сперматозоидом зиготы, к гибели уже на стадии эмбриона (яйца). Убедительная и, надо отметить, изящная методика описана и реализована в недавней работе наших коллег из НИИ экологии человека и гигиены окружающей среды им.А.Н.Сысина [30].

В целом анализ данных комбинации тестов расширяет возможности исследователя в формировании достоверных заключений о наличии и степени мутагенной активности изучаемых веществ.

ВЫЯВЛЕНИЕ ГЕНОТОКСИКАНТОВ В ОБЪЕКТАХ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ

Многокомпонентность химического загрязнения объектов окружающей среды, качественные и количественные колебания состава загрязнителей, подавляющая часть которых не имеет оценки мутагенности, постоянная «внутренняя» трансформация в смесях токсикантов, непредсказуемость ответов при воздействии неидентифицированных смесей — все это весьма затрудняет оценку мутагенной опасности, например, сточных вод, ила очистных сооружений, донных отложений и проч. в реальных экологических обстоятельствах. В этой связи специалистами НИИ экологии человека и гигиены окружающей среды им.А.Н.Сысина РАМН введено понятие суммарной мутагенной активности объектов окружающей среды и обоснованы исследовательские подходы к ее изучению [31–33].

Основой оценки СМА является исследование проб (матриц) объектов окружающей среды на индикаторных биологических тест-системах. Это позволяет, прежде всего, оценить (что в условиях дефицита эффективных индикаторов особенно важно) реальную мутагенную активность пробы. Если она оказывается повышенной, то исследования продолжают в направлении фракционирования смесей с оценкой мутагенности отдельных фракций и далее — более детального их химического анализа. В результате выявляются отдельные вещества, «ответственные» за мутагенность смесей,

ранжируются и, при необходимости, подвергаются дополнительной регламентации.

Изучение СМА объектов окружающей среды должно стать обязательной составляющей гигиенической оценки их качества, в том числе в системе социально-гигиенического мониторинга. Это позволит увеличить эффективность, диапазон и скорость гигиенического нормирования токсикантов, значительно расширив сложившийся процесс регламентации отдельного идентифицированного химического фактора I за счет своего рода «встречного» процесса II (схема).

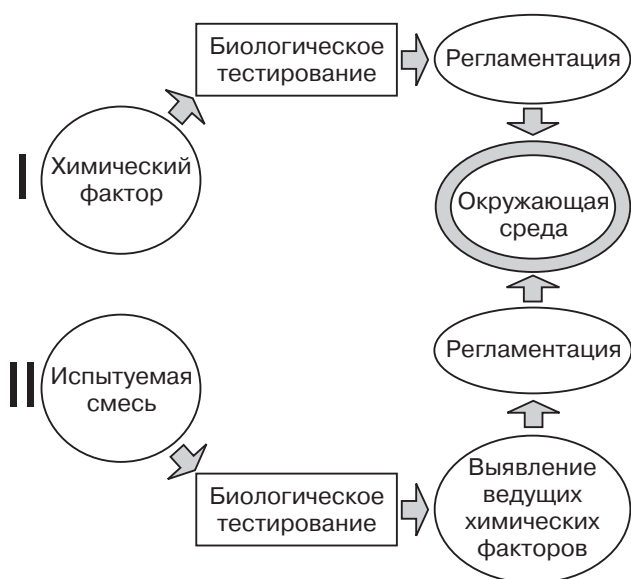


Схема. Расширение возможностей системы гигиенического нормирования (I) за счет изучения суммарной мутагенной активности (II).

Оценка мутагенной активности осуществляется на разных тест-объектах: *Salmonella typhimurium*, мушках *Drosophila*, клетках млекопитающих и человека *in vitro*, млекопитающих *in vivo* и др. Например, в ходе исследований, проведенных в НИИ экологии человека и гигиены окружающей среды им. А.Н.Сысина РАМН, было показано, что для оценки СМА водных матриц наиболее эффективным подходом является использование теста *Salmonella*/микросомы (тест Эймса), при этом были предложены показатели СМА и классификация воды по степени загрязнения мутагенами [4, 32, 33].

В ходе наших исследований, проводимых совместно со специалистами санэпидслужбы Архангельской области, была проведена оценка многоступенчатой системы очистки сточных вод на

двух целлюлозно-бумажных комбинатах (ЦБК), включая исследования суммарной мутагенности стоков в тесте Эймса [34].

Было установлено, что повышение СМА сточных вод связано с хлорным отбеливанием целлюлозы: образцы стоков после этих операций повышали уровень мутагенеза по сравнению со спонтанным в 3–5 раз, что коррелирует с данными наших московских коллег. В определенном контексте эти данные можно было бы соотнести с параллельными исследованиями питьевой воды, концентрации диоксинов в которой после хлорирования удваивались. К сожалению, из-за дефицита финансирования диоксиновой программы по Архангельской области эти исследования остались единичными и не были углублены идентификацией и дальнейшим изучением ведущих компонентов смесей.

Таким образом, интегральная оценка мутагенного загрязнения объектов окружающей среды, выраженная показателем СМА, должна стать обязательным компонентом медико-экологического анализа при экологических экспертизах, оценке локальных ситуаций техногенной среды, выявлении источников загрязнения среды генотоксикантами, при контроле эффективности средоохраняющих мероприятий.

Тестированию как отдельных химических токсикантов, так и их смесей в почвенных, водных и других матрицах может предшествовать внеэкспериментальный прогноз мутагенной активности химических соединений. Такой прогноз, на основе анализа связей в системе «химическая структура — мутагенная активность» соединений, становится возможным при использовании данных литературы и сетевых материалов, в частности, Международного агентства по изучению рака — IARC database (<http://www.iarc.fr>), материалов Environmental Protection Agency (EPA, США), Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR — США), Всемирной организации здравоохранения и других международных и отечественных баз данных [27, 33, 35–37]. В них с позиций «структура — мутагенность» проанализированы, сгруппированы и снабжены математическими моделями прогноза тысячи веществ, обладающих мутагенными и канцерогенными свойствами. Использование механизма такого экспертно-аналитического прогноза мутагенности способно значительно оптимизировать работу по дальнейшему изучению генотоксических эффектов загрязнения среды обитания человека.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бочков Н.П. Экологическая генетика человека // Медицина труда и пром. экология.— 2004.— № 1.— С. 1–6.
2. Горбунова В.Н. Что Вы знаете о своем геноме? — СПб.: Интермедика, 2001.— 144 с.
3. Окружающая среда и здоровье: подходы к оценке риска / Под ред. А.П.Щербо.— СПб., 2002.
4. Рахманин Ю.А., Ревазова Ю.А. Донозологическая диагностика в проблеме окружающей среда — здоровье населения // Гиг. и сан.— 2004.— № 6.— С. 3–5.
5. Рахманин Ю.А., Румянцев Г.И., Новиков С.М. Методологические проблемы диагностики и профилактики заболеваний, связанных с воздействием факторов окружающей среды // Гиг. и сан.— 2001.— № 5.— С. 3–7.
6. Щербо А.П., Киселев А.В. Экспертные методы оценки больничной среды в системе социально-гигиенического мониторинга // Мед. академ. журн. СЗО РАМН.— 2002.— Т. 2, № 1.— С. 78–89.
7. Щербо А.П., Киселев А.В. О проблеме эколого-гигиенических маркеров в аспекте доказательной медицины // Гиг. и сан.— 2004.— № 6.— С. 5–8.
8. Гичев Ю.П. Экологическая обусловленность популяционной прогерии и сокращения продолжительности жизни населения России // Научные аспекты экологических проблем России: Тр. Всероссийской конференции, посвященной памяти академика А.Л.Яншина в связи с 90-летием со дня рождения, Москва, 13–16 июня 2001.— М.: Наука, 2002.— Т. 1.— С. 482–486.
9. Минина В.И. Функциональная активность рибосомных генов у жителей г. Кемерово, в условиях интенсивного мутагенного воздействия окружающей среды // Инновационные технологии в экологическом образовании, пути, формы и методы их реализации: Мат. 7 всероссийской науч.-практ. конференции, Тобольск, 29–30 марта, 2003.— Тобольск: Изд-во Тоб. гос. пед. ин-та, 2003.— С. 115.
10. Решение Пленума Научного совета по экологии человека и гигиене окружающей среды РАМН и Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации «Современные проблемы окружающей среды», посвященного 60-летию Российской академии медицинских наук и 125-летию со дня рождения А.Н.Сысина, 16–17 декабря 2004.— М., 2004.
11. Чучалин А.Г. Экологически обусловленные заболевания — проблема XXI века / Докл. на межрегион. науч.-практ. конф. «Экол. и здоровье», Нижний Новгород, 6–7 апр., 1998 // Нижегород. мед. журн.— 1999.— № 3.— С. 9–12.
12. Широких И.Г. Экологические риски производства и потребления урожая трансгенных растений / Экология. Здоровье. Жизнь: Мат. 3-й областной общественной конференции, Киров, 24 окт., 2002.— Киров: Изд-во Киров. Обл. Совета ВООП, 2002.— С. 50–54.
13. Щербо А.П., Негриенко К.В. Медицинская экология и семейная медицина: основания для интеграции // Российский семейный врач.— 1999.— № 3.— С. 4–11.
14. О дальнейшем развитии и совершенствовании работы по ведению социально-гигиенического мониторинга.— Приказ МЗ РФ № 234 от 22.07.2002.
15. Креймер М.А. Проблемы принятия управленческих решений при реализации социально-гигиенического мониторинга // Гиг. и сан.— 2005.— № 4.— С. 68–70.
16. Беляев Е.Н., Чибурев В.И., Фокин М.В. Социально-гигиенический мониторинг в решении стратегических задач среды обитания и здоровья населения // Гиг. и сан.— 2002.— № 3.— С. 9–11.
17. О мерах по реализации постановления Правительства РФ от 1 июня 2000 г. № 426 «Об утверждении Положения о социально-гигиеническом мониторинге».— Приказ МЗ РФ № 278 от 18.07.2000.
18. Положение о социально-гигиеническом мониторинге. Утв. постановлением Правительства РФ от 1 июня 2000 г. № 426.
19. План мероприятий по развитию системы социально-гигиенического мониторинга. Утв. Первым зам. Министра здравоохранения РФ 11 марта 2000 г.
20. Онищенко Г.Г., Беляев Е.Н., Фокин М.В., Калиновская М.В. Социально-гигиенический мониторинг: этапы совершенствования и задачи в связи с реформированием госсанэпидслужбы // Здоровье населения и среда обитания.— 2005.— № 8.— С. 1–6.
21. Онищенко Г.Г., Иваненко А.В., Хизгияев В.И., Сафонкина С.Г., Момот Ю.Н. О государственном регулировании в области обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения // Здоровье населения и среда обитания.— 2005.— № 3.— С. 1–6.
22. Першин С.Е., Квартовкина Л.К. О недостатках существующей системы социально-гигиенического мониторинга // Гиг. и сан.— 2005.— № 3.— С. 59–60.
23. Перечень показателей и данных для формирования федерального информационного фонда социально-гигиенического мониторинга.— Проект, препринт.— М., 2005.— 33 с.
24. Об организации работы по социально-гигиеническому мониторингу / Приказ Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Роспотребнадзор) от 26.04.2005 № 385.
25. Ревазова Ю.А. Генетический мониторинг в гигиене окружающей среды и охране здоровья населения // Мутагены и канцерогены в окружающей среде: Новые подходы к оценке риска для здоровья: Мат. раб. совещ., Санкт-Петербург, 22–24 окт., 1997.— СПб., 1998.— С. 23–24.
26. Обоснование гигиенических нормативов химических веществ в воде водных объектов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования: Методические указания МУ 2.1.5.720–98.— М.: Федеральный центр Госсанэпиднадзора Минздрава РФ, 1999.— 55 с.

27. *Ashby J., Tennant R.W.* Chemical structure, Salmonella mutagenicity and extent of genotoxic carcinogenesis among 222 chemicals tested in rodents by the NCI/NTR // *Mutation Res.*— 1988.— Vol. 204.— P. 17–115.
28. *Сычева Л.П., Журков В.С., Рахманин Ю.А.* Новый подход к диагностике мутагенных и канцерогенных свойств факторов окружающей среды // *Гиг. и сан.*— 2003.— № 6.— С. 87–91.
29. *Абилев С.К.* Выявление и прогнозирование мутагенной активности химических соединений окружающей среды: Автореф. дисс.... д-ра биол. наук.— М., 2003.
30. *Гуськов А.С., Ингель Ф.И., Губернский Ю.Д. и др.* Гигиеническая оценка генотоксических эффектов при искусственной ионизации воздуха // *Гиг. и сан.*— 2005.— № 5.— С. 33–36.
31. *Ахальцева П.В., Журков В.С., Кирьянова Л.Ф., Неякина Е.В. и др.* Влияние йодирования на суммарную мутагенную активность хлорированной воды // *Гиг. и сан.*— 2005.— № 4.— С. 18–20.
32. *Журков В.С., Ревазова Ю.А.* Итоги и перспективы генетических исследований в гигиене. Итоги и перспективы научных исследований по проблеме экологии человека и гигиены окружающей среды / Под ред. Ю.А.Рахманина.— М., 2001.— С. 15–26.
33. *Ревазова Ю.А., Журков В.С.* Актуальные проблемы генетических исследований в гигиене. Итоги и перспективы научных исследований по проблеме экологии человека и гигиены окружающей среды / Под ред. Ю.А.Рахманина.— М., 2002.— С. 34–41.
34. *Щербо А.П., Дубченко М.В., Веденеева Е.К., Киселев А.В.* Опыт организации и реализации медико-экологической программы по диоксинам // Сб. СГМ и соверш. организационной и штатно-кадровой структуры учреждений санэпидслужбы.— СПб., 1996.— 138–139.
35. *Геномика — медицине* / Под ред. В.И.Иванова, Л.Л.Киселева.— М.: ИКЦ «Академкнига», 2005.— 392 с.
36. *Методические указания по экспериментальной оценке суммарной мутагенной активности загрязнений воздуха и воды.*— М.: Министерство здравоохранения СССР, 1990.— 25 с.
37. *Biomarkers and Risk assessment: Concepts and Principles* // *IPCS Environmental Health Criteria 155.*— WHO.— Geneva, 1993.— 82 p.

Поступила в редакцию 16.12.2005 г.
Рецензент А.М.Зайчик.

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

На второе полугодие 2006 года подписка на журнал будет осуществляться:

- а) по каталогу «Роспечать» (подписной индекс **18030**);
- б) по каталогу «Пресс-Информ» (подписной индекс **78582**);
- в) через редакцию журнала (наложенным платежом).

Справки по тел.: (812) 445-01-61.

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

СОДЕРЖАНИЕ ЖУРНАЛА «ЭФФЕРЕНТНАЯ ТЕРАПИЯ» 2005, № 1–4

ОБЗОРЫ

- АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ БИОЛОГИЧЕСКИХ ЖИДКОСТЕЙ ЧЕЛОВЕКА:
МЕТОДОЛОГИЯ И КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ**
Н.А.Беляков, С.Г.Семеско № 1.— С. 5–21.
- ЗНАЧЕНИЕ СИНДРОМА ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ
В ПАТОГЕНЕЗЕ ГЕСТОЗА**
В.В.Ветров, Л.А.Пестряева № 3.— С. 3–9.
- СИСТЕМА ИНТЕРФЕРОНА ПРИ НЕКОТОРЫХ ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЯХ**
В.И.Симаненков, В.И.Мазуров, К.В.Раймиев, В.С.Немировский, Т.В.Спиридонова № 1.— С. 22–29.
- СОВРЕМЕННЫЕ ЭНТЕРОСОСОРБЕНТЫ И МЕХАНИЗМЫ ИХ ДЕЙСТВИЯ**
В.Г.Николаев, С.В.Михайловский, Н.М.Гурина, А.К.Мартынов № 4.— С. 3–17.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- АДГЕЗИВНЫЕ СВОЙСТВА ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ
АЛЛЕРГИЧЕСКОМ ЭНЦЕФАЛОМИЕЛИТЕ**
Н.А.Гавришева, И.Н.Абдурасулова, Е.А.Трофимов, Ю.Л.Житнухин № 2.— С. 18–22.
- БИОЛИЗАЦИЯ ПОВЕРХНОСТИ ВЫСОКОАКТИВНЫХ УГЛЕРОДНЫХ АДСОРБЕНТОВ
КОНФОРМЕРАМИ ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО СЫВОРОТОЧНОГО АЛЬБУМИНА**
*В.В.Сарнацкая, Л.А.Юшко, Л.Н.Корнеева, Л.А.Сахно, В.Н.Масленный, Е.А.Снежкова,
С.В.Михайловский, В.Г.Николаев* № 3.— С. 10–20.
- БИОХИМИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ГОМЕОСТАЗА У ЛЮДЕЙ
С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПАРОДОНТА**
Т.В.Вилова, М.Я.Малахова, О.В.Зубаткина № 2.— С. 60–64.
- ВЗАИМОСВЯЗЬ ПАРАМЕТРОВ ЭНДОТОКСИКОЗА И ИММУНИТЕТА
У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ С РАЗЛИТЫМ
ГНОЙНЫМ ПЕРИТОНИТОМ**
А.О.Гирш, В.Т.Долгих, О.А.Мальков, В.Н.Лукач № 4.— С. 48–53.
- ВЛИЯНИЕ ПЛАЗМАФЕРЕЗА НА ЖЕЛЕЗОИНДУЦИРОВАННУЮ
ХЕМИЛЮМИНЕСЦЕНЦИЮ МОЧИ У БОЛЬНЫХ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ**
У.Р.Фархутдинов № 2.— С. 10–13.
- ВЛИЯНИЕ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ НА ПОКАЗАТЕЛИ РЕГИОНАРНОЙ
ГЕМОДИНАМИКИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ОСТЕОМИЕЛИТОМ
КОСТЕЙ ГОЛЕНИ**
В.О.Чубейко, О.Л.Гребнева, Т.И.Долганова, Н.М.Клюшин № 3.— С. 44–48.
- ГЕМОДИАЛИЗ И ПОСТОЯННАЯ АРТЕРИОВЕНОЗНАЯ ГЕМОФИЛЬТРАЦИЯ
В ЛЕЧЕНИИ ОСТРОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ
ПРИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКЕ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ**
В.И.Рабинович, И.Б.Матвеева № 4.— С. 23–28.
- ДЕТОКСИЦИРУЮЩАЯ ФУНКЦИЯ ПЕЧЕНИ ПО ДАННЫМ ФАРМАКОКИНЕТИКИ
АНТИПИРИНА ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ У ДЕТЕЙ**
С.В.Габина, Л.В.Коркоташвили, И.А.Переслегина, Е.А.Жукова, И.Б.Макарова № 2.— С. 14–17.
- ДИНАМИКА ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ
С БЕССИМПТОМНОЙ БАКТЕРИУРИЕЙ И КЛИНИЧЕСКИ АКТИВНЫМИ
ПРОЯВЛЕНИЯМИ ИНФЕКЦИИ МОЧЕВЫДЕЛИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ,
ВОЗНИКШИМИ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ**
С.В.Недоризанюк, Б.А.Бердичевский, Е.П.Тоскуева, А.В.Соломенников № 4.— С. 18–22.
- ДИНАМИКА ТРАНСПОРТА КИСЛОРОДА И ЭНДОТОКСЕМИИ В ОСТРОМ
ПЕРИОДЕ ТЯЖЕЛОЙ ТЕРМИЧЕСКОЙ ТРАВМЫ**
П.И.Мионов, Л.В.Карпова, А.В.Лыков, А.П.Тихонов № 3.— С. 54–57.

- ИЗУЧЕНИЕ ВЗАИМОВЛИЯНИЯ РЕОЛОГИЧЕСКИХ И КОАГУЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КРОВИ ПРИ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ**
Н.Э.Петросян, В.И.Оноприев, О.В.Цымбалов, Н.А.Неделько, Э.А.Петросян № 2.— С. 42–47.
- ИЗУЧЕНИЕ СОРБЦИИ МЕДИНАЛА НА МОДИФИЦИРОВАННОМ СОРБЕНТЕ СКН-1К**
Э.А.Петросян, А.А.Сухинин, И.С.Захарченко, В.И.Зеленов, В.И.Сергиенко, А.К.Мартынов ... № 3.— С. 25–27.
- МЕТОД ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ АУТОГЕМОМАГНИТОТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ НАРУШЕНИЙ СОСТОЯНИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА И РЕОЛОГИИ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКИМИ ПОРАЖЕНИЯМИ СЕРДЦА И МОЗГА**
Н.Г.Кручинский, В.А.Остапенко, А.И.Тепляков, С.В.Плетнев № 2.— С. 36–41;
№ 3.— С. 28–33.
- МОЧЕВАЯ КИСЛОТА КАК ОДИН ИЗ КРИТЕРИЕВ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА**
Г.Б.Сеидова № 4.— С. 28–32.
- НАРУЖНОЕ ДРЕНИРОВАНИЕ ГРУДНОГО ПРОТОКА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ОСТРОЙ ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ ОСЛОЖНЕННОМ ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ**
Р.В.Кадырбаев № 1.— С. 49–54.
- ОПРЕДЕЛЕНИЕ МОДИФИЦИРОВАННОГО АЛЬБУМИНА В МОЧЕ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ МЕТОДОМ КАПИЛЛЯРНОГО ЭЛЕКТРОФОРЕЗА**
Е.С.Ларичева, В.Г.Адамсон, А.В.Козлов № 4.— С. 58–63.
- ОПТИМИЗАЦИЯ ТАКТИКИ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С ТЯЖЕЛОЙ ФОРМОЙ ГЕМОРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ**
И.Б.Матвеева, В.И.Рабинович, Н.А.Беляков № 3.— С. 39–43.
- ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ИНФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ ТЯЖЕЛОЙ ФОРМЫ ГЕМОРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ**
В.И.Рабинович, И.Б.Матвеева, Н.А.Беляков № 4.— С. 63–67.
- ОСОБЕННОСТИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ, ПОЛУЧАЮЩИХ ДИАЛИЗНУЮ ТЕРАПИЮ**
Н.А.Овсянникова, Н.М.Жулев, А.Л.Арьев, К.Я.Гуревич, С.Н.Жулев № 3.— С. 34–38.
- ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ ХИМИОТЕРАПИИ НА АУТОСРЕДАХ ОРГАНИЗМА У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ОБОДОЧНОЙ КИШКИ**
Л.Э.Емельянова, Н.В.Солдаткина, Л.А.Орловская, Е.Ю.Златник, Г.И.Загора, А.И.Шихлярова, Н.К.Гуськова № 3.— С. 49–53.
- ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И ПЕРЕНОСИМОСТИ ПРЕПАРАТА «УЛЬТРАСОРБ» В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ИНТОКСИКАЦИИ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА**
Н.Т.Картель, С.С.Ставицкая, В.В.Стрелко, М.П.Захараш, Н.В.Иванова, А.В.Стариков, Е.Г.Оксамитная, Т.П.Петренко № 2.— С. 27–35.
- ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ГЕМОСОРБЕНТОВ, МОДИФИЦИРОВАННЫХ ГЛУТАТИОНОМ, В ЛЕЧЕНИИ СИНДРОМА ИШЕМИИ — РЕПЕРФУЗИИ КОНЕЧНОСТИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ**
В.З.Карданов, Э.А.Петросян, В.Д.Пасечников, И.Л.Литвиненко, И.С.Захарченко № 2.— С. 23–26.
- ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛАЗЕРОТЕРАПИИ В КОРРЕКЦИИ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГАСТРОДУОДЕНИТЕ У ДЕТЕЙ**
В.А.Щербак, А.В.Цанн № 3.— С. 63–66.
- ПЛАЗМАФЕРЕЗ ДОНОРСКОЙ КРОВИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МОДИФИЦИРОВАННОГО ПЛАЗМОФИЛЬТРА ПФМ-800**
А.Ю.Соловьёв, Б.Я.Басин, Л.К.Шатаева № 1.— С. 45–48.
- ПОЛИНЕЙРОПАТИЯ У БОЛЬНЫХ С ТЕРМИНАЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ, ПОЛУЧАЮЩИХ ЗАМЕСТИТЕЛЬНУЮ ТЕРАПИЮ (ЭЛЕКТРОНЕЙРОМИОГРАФИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)**
Н.А.Овсянникова, С.Н.Жулев, А.Л.Арьев, Н.М.Жулев, К.Я.Гуревич, В.Н.Команцев № 2.— С. 72–79.

ПРЕПОДАВАНИЕ ОСНОВ ЭФФЕРЕНТНОЙ ТЕРАПИИ СТУДЕНТАМ-МЕДИКАМ

- Э.А.Петросян, А.А.Сухинин, И.С.Захарченко, А.Э.Погосян, Ю.В.Помещик* № 1.— С. 55–59.
- ПРИМЕНЕНИЕ НАТРИЯ ГИПОХЛОРИТА И ЛАЗЕРНОГО ОБЛУЧЕНИЯ
В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ ГНОЙНЫМ
ПИЕЛОНЕФРИТОМ В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ**
А.И.Неймарк, К.В.Бурхинов, Б.А.Неймарк № 4.— С. 54–57.
- 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.Америнова, О.Н.Старовойтова* № 1.— С. 40–44.
- РЕЖИМЫ ПРОВЕДЕНИЯ ПЛАЗМАФЕРЕЗА ПРИ ГЕМОЛИТИЧЕСКИХ КРИЗАХ
У БОЛЬНЫХ С НАСЛЕДСТВЕННЫМ ДЕФИЦИТОМ ФЕРМЕНТА Г-6-ФД**
Д.Б.Гаджиев № 4.— С. 68–71.
- РОЛЬ ЛИМФАТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ В МЕХАНИЗМЕ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО
ГОМЕОСТАЗА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ХРОНИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ
И ЕГО КОРРЕКЦИИ**
Т.А.Асташова, Е.Г.Юрова, С.В.Морозов № 4.— С. 33–38.
- СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ БИОСПЕЦИФИЧЕСКИХ УГЛЕРОДНЫХ
ГЕМОСОРБЕНТОВ НА ОСНОВЕ УГЛЕЙ СКН, СКС И КАУ**
О.Н.Бакалинская, Н.М.Коваль, Н.Т.Картель № 1.— С. 33–39.
- СОВРЕМЕННЫЕ ДАННЫЕ О МЕХАНИЗМАХ ДЕЙСТВИЯ ЭЛЕКТРОМАГНИТНОГО
ИЗЛУЧЕНИЯ МИЛЛИМЕТРОВОГО ДИАПАЗОНА И ЕГО ИСПОЛЬЗОВАНИИ
В КАРДИОЛОГИИ**
С.С.Паршина № 4.— С. 39–47.
- УЧАСТИЕ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ КРОВИ ОСНОВНЫХ КЛАССОВ В МЕХАНИЗМАХ
ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ РАЗВИТИЯ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ У БОЛЬНЫХ
РАКОМ ТОЛСТОЙ КИШКИ В ПРЕДОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ**
*А.В.Соломенников, Э.Г.Топузов, И.В.Станциц, М.Э.Топузов, Е.П.Тоскуева,
М.А.Абдулаев, Г.А.Шишкина* № 2.— С. 65–71.
- 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.Касымов № 1.— С. 30–32.
- ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ НЕЙТРАЛЬНОГО
АНОЛИТА В ЛЕЧЕНИИ ОСЛОЖНЕННЫХ ФОРМ ПАНКРЕАТИТА**
А.Р.Гутникова, Т.С.Мамадумаров, Б.А.Саидханов, А.Х.Касымов, Л.Г.Баженов № 3.— С. 58–62.
- ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ДЕТОКСИЦИРУЮЩИХ СВОЙСТВ
ЭЛЕКТРОАКТИВИРОВАННОГО РАСТВОРА КАТОЛИТА**
Д.С.Гительман № 3.— С. 67–69.
- ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНАЯ САНАЦИЯ СПИННОМОЗГОВОЙ ЖИДКОСТИ
В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ВНУТРИЖЕЛУДОЧКОВЫХ КРОВОИЗЛИЯНИЙ
ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНИ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ**
О.Г.Семенков, А.Е.Кабаков, Е.В.Парфенов, Е.В.Фисун № 2.— С. 48–52.
- ЭНТЕРОСОРБЦИЯ И РАННЯЯ НУТРИТИВНАЯ ПОДДЕРЖКА ПЕКТИНСОДЕРЖАЩИМ
ПРЕПАРАТОМ В ЛЕЧЕНИИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЭНДОТОКСИКОЗА**
Б.С.Брискин, Д.А.Демидов № 2.— С. 3–9.
- ЭФФЕКТИВНОСТЬ ГЕМОСОРБЦИИ И ЕЕ ВЛИЯНИЕ НА ЕСТЕСТВЕННУЮ
И АНТИТЕЛОЗАВИСИМУЮ ЦИТОТОКСИЧНОСТЬ ПРИ ОСТРОМ ОТРАВЛЕНИИ
ДИХЛОРЭТАНОМ И ТЕТРАХЛОРМЕТАНОМ**
П.Ф.Забродский, В.Г.Лим, А.А.Свиштунов, Н.М.Трошкин № 3.— С. 21–24.
- ЭФФЕРЕНТНАЯ ТЕРАПИЯ В АКУШЕРСКОМ СТАЦИОНАРЕ
(шестилетний опыт работы)**
*В.В.Ветров, Е.Л.Лукина, Н.Л.Долженкова, А.В.Лукин, Е.М.Чорба,
Е.Н.Ерофеев, О.В.Бабий* № 2.— С. 53–29.

ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ СООБЩЕНИЯ

- ВЛИЯНИЕ ДИСКРЕТНОГО ПЛАЗМАФЕРЕЗА НА ДИНАМИКУ КОМПЛЕКСНОЙ ОТНОСИТЕЛЬНОЙ ДИЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ ПРОНИЦАЕМОСТИ КРОВИ БЕРЕМЕННЫХ, СТРАДАЮЩИХ ПОЗДНИМ ГЕСТОЗОМ**
О.О.Телюк, Б.Ф.Хураев, Е.М.Борзенко, С.И.Рудь№ 1.— С. 60–62.
- НЕИНВАЗИВНАЯ АУТОГЕМОМАГНИТОТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С АТЕРОСКЛЕРОЗОМ**
В.А.Остапенко, С.В.Плетнев№ 3.— С. 70–72.

МЕДИЦИНСКАЯ ЭКОЛОГИЯ

- 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№ 1.— С. 63–69.
- СОСТОЯНИЕ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ РЕСПУБЛИКИ КАРЕЛИЯ В РАЙОНЕ ЦЕЛЛЮЛОЗНОГО ЗАВОДА «ПИТКЯРАНТА»**
А.П.Щербо, В.С.Масюк, В.А.Корзун№ 1.— С. 70–74.
- СОСТОЯНИЕ СТЕРИЛИЗАЦИОННОГО ОБОРУДОВАНИЯ В СТАЦИОНАРАХ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА**
О.В.Емельянов№ 4.— С. 72–74.

ДИСКУССИЯ

- К ВОПРОСУ О РАСПРОСТРАНЕННЫХ ОШИБКАХ В ПОКАЗАНИЯХ И ТАКТИКЕ ПРИМЕНЕНИЯ ЭФФЕРЕНТНЫХ МЕТОДОВ ДЕТОКСИКАЦИИ ПРИ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЯХ**
Е.А.Лужников, Ю.С.Гольдфарб№ 3.— С. 73–75.

СООБЩЕНИЕ

- СООБЩЕНИЕ О РАБОТЕ МЕЖДУНАРОДНОЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ «ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ГЕМОКОРРЕКЦИИ В АКУШЕРСТВЕ, ГИНЕКОЛОГИИ И НЕОНАТОЛОГИИ», г. ДОНЕЦК**№ 1.— С. 75–76.

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 ГОСТом. 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. *Икочева 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», тел.: (812) 164-80-41.

Подписано в печать 18.03.06 г. Формат 60×90 1/8. Бумага офсетная. Гарнитура Newton. Печать офсетная. Усл. печ. л. 9,25. Тираж 1000 экз. Цена договорная.

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

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