

**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 **2**

*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

ОСТРЫЙ РЕСПИРАТОРНЫЙ ДИСТРЕСС-СИНДРОМ ПРИ ГЕСТОЗЕ <i>В.В.Ветров</i>	3	ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME DURING GESTOSIS <i>V.V.Vetrov</i>
СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ РЕАЛИЗАЦИИ ЛЕЧЕБНЫХ СВОЙСТВ ЭНТЕРОСОРБЕНТОВ <i>А.К.Мартынов</i>	11	STRUCTURAL AND FUNCTIONAL MECHANISMS OF CURATIVE EFFECTS OF ENTEROSORBENTS <i>A.K.Martynov</i>
ОСНОВНЫЕ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПРИ ПЛАЗМАФЕРЕЗЕ У БОЛЬНЫХ С ПРОМЕЖУТОЧНОЙ ФОРМОЙ β -ТАЛАССЕМИИ <i>Д.Б.Гаджиев</i>	18	MAIN CLINICAL-LABORATORY INDICES DURING PLASMAPHERESIS IN PATIENTS WITH INTERMEDIATE FORM OF β -THALASSEMIA <i>J.B.Hajiyev</i>
ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНАЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ ПИЕЛОНЕФРИТОМ <i>Л.Л.Гендель, А.Ш.Абу Идда, А.К.Шведов, С.И.Горелов, И.В.Поспелов, А.С.Орлова</i>	22	EXTRACORPOREAL ANTIBACTERIAL PHARMACOTHERAPY IN COMPLEX TREATMENT IN PATIENTS WITH ACUTE PYELONEPHRITIS <i>L.L.Gendel, A.Sh. Abu Idda, A.K.Shvedov, S.I.Gorelov, I.V.Pospelov, A.S.Orlova</i>
ОБМЕННЫЙ ПЛАЗМАФЕРЕЗ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ МИАСТЕНИИ <i>В.Д.Косачев, Н.М.Жулев, С.Л.Бечик</i>	28	PLASMA EXCHANGE IN COMPLEX TREATMENT OF MYASTHENIA GRAVIS <i>V.D.Kosachev, N.M.Zhulev, S.L.Bechik</i>
ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ КИСЛОРОДНОГО ГОМЕОСТАЗА И ПРООКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ РАЗВИТИИ СИНДРОМА ОСТРОЙ ИШЕМИИ И РЕПЕРФУЗИИ КОНЕЧНОСТИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ <i>Х.И.-Х.М.Лайпанов, Э.А.Петросян, В.И.Сергиенко, А.К.Мартынов</i>	32	EVALUATION OF OXYGEN HOMEOSTASIS AND PEROXIDATION IN EXPERIMENTAL ACUTE ISCHEMIA AND REPERFUSION OF EXTREMITIES <i>Kh.-I.-Kh.M.Laipanov, E.A.Petrosyan, V.I.Sergienko, A.K.Martynov</i>
ТВЕРДОФАЗНАЯ КОНТАКТНАЯ ГЕМОМОДУЛЯЦИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ОБЛИТЕРИРУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ АРТЕРИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ <i>С.И.Кузнецов, С.П.Нохрин, Н.В.Буркова, И.В.Крецер, Ю.А.Эйсмонт, С.Ф.Багненко, А.А.Курьгин, В.А.Киселев, Б.И.Джурко, В.В.Сорока, Л.А.Кузнецова, О.Б.Арискина, С.В.Яковлев, А.Ю.Ларионов</i>	36	SOLID-PHASE CONTACT HEMOMODULATION IN COMPLEX TREATMENT OF OBLITERATING DISEASES OF LOW EXTREMITIES <i>S.I.Kuznetsov, S.P.Nokhrin, N.V.Burkova, I.V.Kretzer, Yu.A.Eismont, S.F.Bagnenko, A.A.Kurygin, V.A.Kiselev, B.I.Dzhurko, V.V.Soroka, L.A.Kuznetsova, O.B.Ariskina, S.V.Yakovlev, A.Yu.Larionov</i>
ЭФФЕРЕНТНЫЕ СВОЙСТВА АЛЬФА-1-КИСЛОГО ГЛИКОПРОТЕИНА ПРИ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ <i>М.В.Осиков, Л.В.Кривохижина</i>	43	EFFERENT PROPERTIES OF ALPHA-1-ACID GLYCOPROTEIN IN ACUTE RENAL FAILURE <i>M.V.Osikov, L.V.Krivohizhina</i>
ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ И СОСТОЯНИЕ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ В ТКАНЯХ ПОЧЕК ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ НЕФРОПАТИИ <i>Л.Д.Панова, Р.Р.Фархутдинов</i>	47	THE PATHOMORPHOLOGIC CHANGES AND LIPIDS PEROXIDATION CONDITION IN TISSUE OF KIDNEYS IN EXPERIMENTAL DRUG NEPHROPATHIES <i>L.D.Panova, R.R.Farhutdinov</i>
АУТОИММУННЫЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА И ВОЗМОЖНОСТИ ЭФФЕРЕНТНОЙ ТЕРАПИИ <i>В.А.Воинов</i>	51	AUTOIMMUNE MECHANISMS OF ATHEROSCLEROSIS DEVELOPMENT AND ADVANTAGES OF EFFERENT THERAPY <i>V.A.Voinov</i>
ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ ЧАСТЬ II <i>А.П.Щербо, А.В.Киселев</i>	58	GENETIC MONITORING IN MEDICAL ECOLOGY PART II <i>A.P.Shcherbo, A.V.Kiselev</i>
ИЗМЕНЕНИЯ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ НАСЕЛЕНИЯ, ПОСТРАДАВШЕГО В РЕЗУЛЬТАТЕ ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ КАТАСТРОФЫ: ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ НА ПРИМЕРЕ МОГИЛЕВСКОЙ ОБЛАСТИ <i>Н.Г.Кручинский, В.А.Остапенко, А.И.Тепляков, А.С.Прокопович, С.М.Остапенко, А.Д.Наумов, А.М.Горчаков, Е.В.Прищепова, Ю.Е.Дуброва, Н.В.Акулич, Т.И.Чегерова</i>	68	CHANGES IN GENERAL HEALTH OF POPULATION EXPOSED TO CHERNOBYL CATASTROPHY: PATHOGENETIC FEATURES IN MOGILEV REGION <i>N.G.Kruchinskiy, V.A.Ostapenko, A.I.Teplyakov, A.S.Prokopovich, S.M.Ostapenko, A.D.Naumov, A.M.Gorchakov, E.V.Prishchepova, Yu.E.Dubrova, N.V.Akulich, T.I.Chegerova</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 616.24-008.4:616-05331:618.3

ОСТРЫЙ РЕСПИРАТОРНЫЙ ДИСТРЕСС-СИНДРОМ ПРИ ГЕСТОЗЕ

В.В.Ветров

Родильный дом № 10, Санкт-Петербург, Россия

ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME DURING GESTOSIS

V.V.Vetrov

Maternity hospital № 10, St. Petersburg, Russia

© В.В.Ветров, 2006 г.

В обзоре представлены данные литературы по проблеме острого респираторного дистресс-синдрома при гестозе.

At the article the literature data about the acute respiratory distress-syndrome during gestosis are discussed.

Наличие признаков поражения легких при эклампсии отмечается в работах различных авторов на протяжении уже достаточно длительного времени, и для их обозначения используются разные термины («отек легких», «влажное легкое» и др.) [1, 2]. В последние годы эти диагнозы при критическом состоянии организма врачами разных специальностей объединены в понятие «острый респираторный дистресс-синдром» (ОРДС), под которым понимают некардиогенный отек легких, проявляющийся легочной гипертензией с тяжелой острой дыхательной недостаточностью (ОДН), резистентной к оксигенотерапии [3].

Англоязычные авторы обозначают данный синдром «ARDS», что поначалу расшифровывалось как «adult respiratory distress syndrome» (респираторный дистресс-синдром взрослых) [4]. Патология встречается в практике неонатологов, и поэтому в соответствии с рекомендациями специалистов Согласительной Комиссии с 1994 г. вместо «adult» пишется «acute» (острый) [5].

ОРДС у беременных (чаще в III триместре) и у родильниц диагностируется сравнительно редко (в 0,016–0,035% всех родов), но может быть непосредственной и сопутствующей причиной смерти женщин (20–98%) и их детей (20–50%) [6, 7]. Одинаково часто синдром развивается у женщин с черной и с белой кожей, а к факторам риска его появления относят курение, пониженное питание беременных, гипотрофию плода, магнизиальную и токолитическую терапию, ошибки анестезиологов-реаниматологов и проч. [8].

ОРДС может возникать как при первичном (вирусно-бактериальные пневмонии, аспирационный синдром и др.), так и при вторичном (сеп-

сис, массивная кровопотеря, экзогенные отравления, шок различной этиологии и др.) поражении легких [9, 10]. В.А.Воинов (2002) на основании данных многолетних экспериментальных и клинических исследований пришел к выводу, что респираторный дистресс-синдром (согласно автору синдром всегда имеет острый характер и поэтому не требует дополнительного определения «острый») полиэтиологичен, а патогенетические механизмы являются общими и обусловлены в первую очередь токсическим поражением клеточных мембран с развитием интерстициального, а затем и альвеолярного отека легких и блокадой газообмена на уровне альвеол. Патологический процесс может идти как в направлении «эпителий альвеол — интерстиций — эндотелий сосудов» (при первичном поражении легких, в том числе и при пневмонии), так и в обратном направлении, т. е. со стороны крови (при эндотоксемии вследствие пневмонии или при воздействии токсинов, образующихся в других пораженных органах) [11].

А.П.Зильбер (1996) характеризует ОРДС как компонент полиорганной недостаточности, обусловленный первичным или вторичным эндо- и экзотоксическим повреждением всех слоев альвеоло-капиллярной мембраны (эндотелиального, интерстиция и альвеолярного) [12].

В.Ю.Шанин (1997) считает, что токсическая порозность стенки микрососудов легких для белка и воды является основным звеном патогенеза ОРДС, клиническая картина которого появляется лишь при разрушении и нарушении функции критического количества структурно-функциональных единиц легких (терминальных респираторных единиц, респионов) [13].

По рекомендациям Американско-Европейской Согласительной Конференции (1994) тяжесть повреждения легочной паренхимы определяется синдромами острого легочного повреждения (СОЛП) и собственно ОРДС, который является крайней степенью тяжести СОЛП. Основное различие этих двух синдромов заключается в величине индекса оксигенации PaO_2/FiO_2 , который при СОЛП составляет 200–300, а при ОРДС — менее 200 (норма — более 400) [14].

Таким образом, ОРДС следует рассматривать как одно из клинических проявлений синдромов эндогенной интоксикации (СЭИ) и полиорганной недостаточности (СПОН), которые, в свою очередь, всегда присутствуют при гестозе. Ранее мы показали, что основным этиологическим фактором СЭИ выступает беременность и при формировании гестоза в системе мать — плод присутствуют все его патогенетические компоненты:

1) избыточное накопление эндогенных токсичных субстанций (ЭТС — продукты жизнедеятельности и распада клеток, медиаторы воспаления, активные формы кислорода, оксид азота, цитокины TNF- α , И-2, И-8 и др.), повреждающих в органах-мишенях не только клетки крови и эндотелия, а все структуры функционального элемента, состоящего из клеток, паренхимы, микроциркуляторной единицы (артериола, прекапилляры, капилляры, посткапилляры, венола, лимфатические капилляры, артериоло-веноулярные анастомозы), нервных и соединительнотканых волокон;

2) комплекс реакций, которые провоцируют или индуцируются ЭТС (активация клеточных ферментных систем, систем воспаления, комплемента, свертывания крови и проч.);

3) собственно клинические проявления (нарушения микроциркуляции и гемодинамики, гиповолемия, гипопроотеинемия и проч.), способствующие дополнительному поражению жизненно важных органов и систем с образованием новых ЭТС. При развитии СПОН в роли мишени может выступать респираторная система, функция которой при неблагоприятном развитии болезни прогрессивно ухудшается в последовательности: удовлетворительная функция — компенсированная недостаточность функции — декомпенсированная недостаточность функции — несостоятельность функции [15].

Формирование ОРДС при критическом состоянии организма и эндотоксикозе (в том числе при гестозе) возникает на фоне прогрессирующих расстройств гемодинамики, гиперметаболизма, воспалительной реакции, нарушений лимфодренажа, гемореологии, перекисного окисления липидов, иммунодефицита, гиперкоагуляции, внутрисосудистого свертывания крови и прочих патологических процессов, которые вкуче с гипергидратацией и нарушениями газо-

обмена в легких приводят к развитию тяжелой паренхиматозной ОДН с прогрессированием гипоксемии, тканевой гипоксии, интерстициального и альвеолярного отека легких, повреждением их метаболических функций [16, 17].

По данным В.И.Василенко и Н.В.Эделева (1990), вероятность развития ОРДС в значительной мере определяется уровнем обеспечения организма кислородом в первые сутки после механической травмы [18]. Последняя всегда имеет место как при самопроизвольных родах (достаточно сопоставить размеры плода с размерами половых путей женщины), так и при оперативном родоразрешении путем кесарева сечения, частота которого при гестозе достигает 65% [19]. При кровопотере (она всегда присутствует в родах, и к ней особенно чувствительны больные с гестозом из-за гиповолемии и других нарушений гомеостаза) ухудшается легочная гемодинамика из-за спазма артериального и венозного отделов сосудистого русла респираторной зоны. Даже после восполнения кровопотери спазм вен сохраняется длительное время, и поэтому инфузионно-трансфузионная терапия (ИТТ) может способствовать прогрессированию отечных изменений в легких [20]. При этом в организме возрастает «кислородный долг» и обязательно нарушаются нереспираторные функции легких: защита и обновление сурфактанта, регуляция кислотно-основного состояния, инактивация циркулирующих в крови гистамина, серотонина, катехоламинов, простагландинов, протеаз и других веществ [3, 21, 22].

По данным А.М.Муратова и Б.Б.Баховадинова (2001), при гестозе и геморрагических осложнениях у родильниц с органно-системными дисфункциями наблюдаются три стадии участия легких в детоксикационном процессе. В первую, компенсированную, стадию токсичность отекающей артериальной крови (ОАК) меньше токсичности смешанной венозной крови (СВК); во вторую, субкомпенсированную, стадию токсичность ОАК и СВК одинакова; в третью, декомпенсированную, стадию легкие становятся источником ЭТС и токсичность ОАК больше токсичности СВК. Авторы заключают, что легочный фильтр функционирует до определенной степени поражения паренхимы и потеря легкими детоксикационной функции свидетельствует о начале шокового поражения органа [23].

По мнению М.А.Репиной (2005), характерная для гестоза токсическая энцефалопатия, передозировка наркотических, седативных средств, транквилизаторов, а также осложнения заболевания (отек мозга, инсульт, дислокационный синдром) способствуют возникновению у беременных и вентиляционной ОДН вследствие угнетения центров регуляции дыхания. По данным

автора, у всех родоразрешенных и умерших женщин имелись в различных сочетаниях признаки острого нарушения деятельности дыхательной, сердечно-сосудистой систем, головного мозга, печени, почек, плаценты [24]. К аналогичным выводам приходят и зарубежные исследователи, которые подчеркивают связь и сочетанность ОРДС с HELLP-синдромом, ДВС-синдромом, ОПН, сепсисом [25].

Представленные данные показывают, насколько сложен патогенез ОРДС. Однако очевидно одно: на всех этапах решающую роль в формировании и взаимодействии порочных кругов играют именно ЭТС [26]. Несмотря на то, что система мать — плод активно противостоит возрастающим токсическим нагрузкам, защитные возможности ее при гестозе не беспредельны и напрямую зависят от количества исходных и сохраненных нормально работающих функциональных элементов в жизненно важных органах, в том числе и в легких. Формирование ОРДС свидетельствует о том, что в организме начинают преобладать процессы аутокаталитической направленности [15].

С.А.Симбирцев и Н.А.Беляков (1986) в серии экспериментальных исследований выяснили, что патоморфологическая картина при легочном повреждении мозаична, ведущими нарушениями являются изменения микроциркуляции крови и вентиляции легких. При этом обнаружено, что на фоне гипергидратации структурных секторов легкого часть альвеол, лишенных кровотока, сохраняют свою воздушность и вентилируются, а в других зонах альвеолы имеют переполненные кровью капилляры, но слабо заполнены воздухом. О начальном этапе дегградации сурфактанта (липидная пленка, выстилающая поверхность альвеол, способствующая поддержанию воздушности легочной ткани и предотвращению развития отека и ателектазов) свидетельствуют отслоенные от эпителия альвеол сетчатые структуры, находящиеся в аморфных белковых массах отечной жидкости. В просвете альвеол формируются пузырьки пены, подтверждающие усиление фильтрации жидкости на участке «просвет сосуда — альвеола» [27].

Мозаичные изменения в легких находят и при посмертных исследованиях больных с гестозом. По данным М.А.Репиной (1988), у 80% умерших женщин обнаружены умеренно или резко выраженные явления отека легких, которые чаще имели синюшно-красный цвет, на ощупь были тестоватой консистенции, с участками уплотнения. На разрезе легкие были полнокровными, с поверхности разреза умеренно или обильно стекала кровянистая или светлая пенная жидкость, которая при наличии сливной пневмонии приобретала мутно-гноевидный кровянистый

характер. В каждом пятом случае у умерших под висцеральной плеврой и в паренхиме легких визуально определялись кровоизлияния. При микроскопическом исследовании находили расширение капилляров и венул, их полнокровие, в сосудах — стазы эритроцитов, лейкоцитов, гемолиз и распространенный тромбоз. Участки ателектазов чередовались с эмфизематозно расширенными, с множественными кровоизлияниями альвеолами, заполненными отечной жидкостью, альвеолоцитами, лейкоцитами, иногда — колониями микробов. В спавшихся альвеолах находили фибрин (гиалиновые мембраны). Признаки воспаления в различных отделах легких обнаруживались в 59% случаев и расценивались как осложнение длительной ИВЛ [28].

Течение ОРДС у беременных и родильниц не отличается от такового у небеременных, а критериями постановки диагноза являются факт повреждения легкого, необходимость адекватной оксигенации с помощью ИВЛ, данные клинических и рентгенологических исследований, биохимических анализов [29]. Для семиотики ОРДС прежде всего характерны тахипноэ, ощущение нехватки воздуха (одышка), раннее развитие гипоксемии, быстрое снижение растяжимости легких, поражение которых имеет, как правило, двусторонний характер [30].

А.В.Куликов и соавт. (2001) у беременных с гестозом выделяют 4 стадии ОРДС:

I стадия — фаза повреждения. Явные клинические и лабораторные признаки отсутствуют. Это стадия формирования гестоза и его прогрессирования.

II стадия — фаза нарастания дыхательной недостаточности. Характерны одышка, гипоксемия 80–70 мм рт. ст., но нет явной гипоксии. Рентгенологически выявляются расширение корней легких и усиление легочного рисунка, имеются единичные очаговые затемнения без тенденции к слиянию. Показана респираторная помощь — ИВЛ.

III стадия — прогрессирующая дыхательная недостаточность. Выражены одышка, артериальная гипертензия, тахикардия. Развиваются гипоксемия менее 60 мм рт. ст. и гипокапния. Кислородотерапия положительного эффекта не дает. Повышается бронхиальная секреция. Отмечаются явные признаки ДВС-синдрома, в легких — сухие и влажные хрипы. Рентгенологически — очаговые, склонные к слиянию изменения во всех отделах легких. Абсолютно показана ИВЛ.

IV стадия — терминальная. Сопровождается нарушением сознания, ишемией миокарда с развитием альвеолярного отека легких. Выраженная гипоксемия сочетается с гиперкапнией, развиваются артериальная гипотензия, олигурия, метаболический ацидоз. Рентгенологически —

картина субтотального или тотального затемнения в легких. Абсолютно показана ИВЛ [31].

Особого внимания заслуживает I стадия, так как основная симптоматика гестоза (отечный синдром, гиповолемия с сопутствующей артериальной гипертензией, гипопроотеинемия, пониженное коллоидно-осмотическое давление (КОД) всегда налицо и обусловлена токсической порозностью сосудов и потерями внутрисосудистой жидкости с белком в интерстиций [15]. Поэтому можно полагать, что даже при отсутствии явных признаков поражения легких в респираторной системе у беременных и родильниц с гестозом не все благополучно.

По данным В.И.Черный и соавт. (2004), при гестозе индекс оксигенации (см. выше) составляет от 300 до 400, значит, еще до появления клинической картины СОЛП у беременных имеет место острая альвеолярно-капиллярная недостаточность с нарушением диффузии газов через легочную мембрану, что свидетельствует о начальных признаках ОРДС и не требует выполнения рентгенологического исследования [14].

При утяжелении состояния больных, в частности при эклампсии, проявления ОДН, снижение кислородтранспортной функции крови, метаболический ацидоз компенсируются гипервентиляцией. При этом характерны: выраженная артериальная гипертензия с чрезвычайно высоким общим периферическим сопротивлением, низким сердечным выбросом и функциональной несостоятельностью механизма Франка — Старлинга на фоне высочайшей постнагрузки; нарушения водно-электролитного и белкового обмена по типу изотонической гипергидратации организма с интерстициальным отеком и внутрисосудистой гиповолемией, гипо-, диспротеинемией и резким снижением коллоидно-онкотического давления плазмы крови в сочетании с гиперосмолярным синдромом [32].

Факторами риска смерти женщин от ОРДС являются юный и «пожилой» возраст, соматические болезни, длительная гипоксия и низкая оксигенация, ацидоз, гипернатриемия, азотемия, ДВС-синдром, полиорганные дисфункции в течение более 3 дней, присоединение (активация) инфекции [33]. Другие авторы сообщали, что выжившие и умершие пациентки не различались по факторам риска [34].

В.А.Воинов (2002) подчеркивает, что даже при двукратном нарастании объема внесосудистой жидкости легких у больных могут отсутствовать клинические (одышка, цианоз, тахикардия и др.), рентгенологические (общее усиление легочного рисунка и др.) и лабораторные (газы крови) проявления осложнения. Поэтому при выявлении первых признаков ОРДС можно предполагать наличие уже достаточно далеко зашедшего

патологического процесса [11]. Большая часть акушеров придерживаются данного тезиса, так как клиническая картина отека легких и цианоз у беременных являются критериями тяжелого гестоза, показанием к проведению срочной ИВЛ и досрочному родоразрешению [35].

Некоторые специалисты считают, что при ОРДС и гестозе экстренное родоразрешение ухудшает прогноз и поэтому должно проводиться только при дополнительных осложнениях, угрожающих жизни матери и плода. Лечебная программа включает в себя срочную, бережную интубацию, продленную ИВЛ (до 2–3 недель) и назначение симптоматических медикаментозных средств для поддержания функций других страдающих органов и систем организма. После родов женщин ведут как небеременных, особое внимание обращают на борьбу с инфекцией [36]. Потребность в такой тактике объясняется тем, что пролонгация беременности даже на 1 неделю уменьшает риск развития ОРДС у детей на 30% [37]. У большинства плодов (до 90%), родившихся от матерей с ОРДС на фоне гестоза, в первую неделю жизни выявляется клиническая картина ОРДС и СПОН с нередким (до 50%) летальным исходом [38].

По нашему мнению, к выжидательной тактике даже при суперсовременной респираторной поддержке при ОРДС и гестозе следует относиться с осторожностью, так как число представленных наблюдений, как правило, невелико, а показатели смертности женщин и детей при срочном и отсроченном родоразрешении больных различаются мало. Данную тактику можно было бы принять при условии раннего включения в курс лечения беременных этиопатогенетических методов экстракорпоральной детоксикации. К сожалению, они применяются редко, после родоразрешения и, как правило, на запущенных стадиях ОРДС [39]. Длительная ИВЛ травматична, требует выполнения трахеостомии, сопровождается усугублением гиповолемии, баротравмой легких, ухудшением гемодинамики, развитием сепсиса и других осложнений [40].

Одним из самых грозных осложнений ИВЛ является аспирация желудочного содержимого (может быть и без ИВЛ — при приступе эклампсии). В 1946 г. Л.С.Мендельсон впервые описал фатальный синдром аспирационного пневмонита, который наблюдал в 1 случае на 667 кесаревых сечений под ингаляционным наркозом. Предрасполагающими факторами для регургитации и аспирации желудочного содержимого у беременных являются увеличение объема желудка, повышение желудочной секреции, замедление продвижения пищи по ЖКТ, прием большого количества лекарственных препаратов, заболевания печени

и поджелудочной железы, избыточная масса тела, недавний прием пищи, экстренность операции и др. [41]. Аспирация желудочного содержимого нередко сочетается с трудностями при интубации, что в акушерской практике встречается в 8 раз чаще, чем в соматической практике, и обусловлена у беременных капиллярным застоем и отеком гортани вследствие влияния эстрогена на основное вещество соединительной ткани, а при гестозе — и за счет отека языка и глотки [42]. Уменьшение функционального резерва легких, увеличенная потребность в кислороде и феномен кратковременного апноэ при снижении вентиляции у беременных с гестозом по любой причине очень быстро приводят к гипоксемии [43].

При попадании содержимого желудка в дыхательные пути происходит механическая закупорка бронхов и бронхиол, бронхоспазм, а в случае попадания в легкие кислого желудочного содержимого — химический ожог тканей. В любом варианте развивается острое легочное повреждение с нарастающим интерстициальным отеком и исходом в тяжелую бронхопневмонию, полиорганную недостаточность. К концу 1-х суток после аспирации у 90% женщин на фоне характерной клинической картины (одышка, тахикардия и др.) развиваются рентгенологические изменения в легких — картина «снежной» бури, подтверждающей отек легких. С помощью компьютерной томографии обнаружено, что в среднем процент функционирующей ткани легких у больных равен 34,6%, а прогноз напрямую зависит от количества хорошо аэрируемой паренхимы органа и от наличия (хороший прогноз) или отсутствия (плохой прогноз) плеврального выпота. При благоприятном течении ОРДС патологическая ситуация начинает разрешаться через 72 ч, через 2–3 недели состояние больных постепенно нормализуется [44, 45].

Некоторые авторы считают, что с родоразрешением симптомы гестоза быстро идут на убыль и исчезают в течение 1–2 суток [46]. Однако практика опровергает данную точку зрения: ОРДС при гестозе в 94% случаев диагностируется в первые 2 дня после родов [47]. Углубленные исследования показывают, что даже при неосложненном гестозе спазм сосудов, повышение общего периферического сопротивления и артериальная гипертензия, а значит и нарушения микроциркуляции в организме сохраняются до 8–10 и более суток после родов, а в отдаленном периоде у женщин, перенесших гестоз, несмотря на реабилитационные меры, сохраняются признаки поражения жизненно важных органов и систем [48, 49].

По данным Т.П.Бахтиной и В.И.Горбачева (2001), в условиях интенсивного наблюдения и лечения у 125 родильниц различные стадии ОРДС имели место в 79% случаев, и еще у 13%

пациенток диагностирована полисегментарная пневмония. Уже в начальной стадии ОРДС на фоне проявлений дисциркулярной энцефалопатии I степени и тенденции к тахикардии у больных имеют место признаки поражения легких: перкуторный легочный звук с умеренно выраженным притуплением в задненижних отделах, везикулярное дыхание с жестким оттенком и небольшим количеством сухих хрипов, при рентгенографии — снижение прозрачности легочного фона, усиление легочного рисунка, или неотчетливое его изображение из-за снижения прозрачности фона, в ряде случаев — наличие очаговых изменений обоих легочных полей и сохранение прозрачности просвета крупных бронхов. Авторы подчеркнули, что чем тяжелее гестоз, тем выраженнее были проявления ОРДС, тромбоцитопения и агрегационная способность кровяных пластинок, снижение КОД и PaO_2 на фоне увеличения $PaCO_2$ в крови [50].

По мнению А.П.Зильбера (1996), совокупность стрессовых факторов в родах (психоэмоциональное напряжение, боль, травма и др.) сопровождается повышенным расходом энергии и необходимостью ее воспроизводства из ненасыщенных жирных кислот путем усиления фосфолипидного обмена под воздействием катехоламинов. Потребление фосфолипидов клеточных мембран сопровождается поражением легких, в том числе из-за нарушения синтеза и функции сурфактанта [12]. Некоторые исследователи считают, что критическое состояние организма после родов при гестозе усугубляется из-за аутоиммунной реакции на «гормональную бурю» [51]. По мнению других авторов, причиной ухудшения течения болезни у родильниц является усугубление эндотоксикоза из-за накопления новых ЭТС в родах и рикошетных реакций при выбросе токсинов из депо вследствие родового стресса, кровопотери, врачебных пособий [52]. При традиционной интенсивной терапии гестоза даже к 5–7-м суткам послеродового периода не происходит нормализации показателей липидного гомеостаза и, значит, повреждение клеточных мембран высокотоксичными перекисными продуктами продолжается [53].

Результаты интенсивной терапии больных с ОРДС во многом зависят от исхода лечения того патологического состояния, на фоне которого развился синдром, а успешная реализация программы лечения определяется конкретной клинико-физиологической ситуацией (стадией осложнения), полностью оценить которую можно лишь с помощью многокомпонентного мониторингового контроля важнейших функций и систем организма (уровня газов крови, ОЦК, ЦВД, давления заклинивания в легочной артерии, осмо-, онкометрии плазмы крови и проч.) [54].

При ОРДС развивается внутрилегочный шунт справа налево, и поэтому кислородотерапия даже при использовании 100% кислорода оказывается малоэффективной. ИВЛ является вынужденной мерой, так как улучшает оксигенацию крови за счет расправления ателектазированных участков легких, снижения степени артериовенозного шунтирования, уменьшения энергетических затрат на работу дыхания, а также позволяет выиграть время для диагностики причин критического состояния и проведения патогенетической терапии. Применение современных респираторов с увлажнителями и бактериальными фильтрами, выбор оптимальных режимов вентиляции повышают эффективность и безопасность процедуры.

Альтернативой ИВЛ у части больных может стать неинвазивная вентиляция легких, которая позволяет проводить респираторную поддержку без интубации трахеи у пациенток с сохраненным сознанием и спонтанным дыханием. Эта процедура на ранних стадиях эффективно компенсирует ОДН, повышая доставку и потребление кислорода, снижая внутрилегочный шунт [55].

Также при ОДН применяется широкий спектр вспомогательных нереспираторных методов, таких как использование прон-позиции (положение больной на животе), ингаляция экзогенных сурфактантов («Curosurf» и др.), вазодилаторов (оксида азота, простациклина и др.), назначение препаратов, влияющих на различные звенья неспецифического воспалительного процесса (стероидов, пентоксифиллина, гепарина и др.), антиоксидантов, средств, корригирующих функцию систем кровообращения, тканевого метаболизма, и др. Особое место в протоколе лечения занимают методы экстракорпорального газообмена (мембранной оксигенации, удаления углекислоты) и детоксикации (гемосорбция, плазмаферез, гемофильтрация) [56]. Для более детального ознакомления с особенностями современной интенсивной терапии при ОРДС и гестозе отсылаем читателя к работам ведущих специалистов [57, 58].

Таким образом, анализ литературы показал, что неосложненный гестоз следует рассматривать как начальную стадию ОРДС, прогрессирование которого в период гестации наступает при декомпенсации функций систем естественной детоксикации организма при дополнительных

неблагоприятных воздействиях. В этом плане особенно опасны роды из-за совокупности повреждающих факторов (травма, кровопотеря, врачебные манипуляции, в том числе ИВЛ, избыточная и неадекватная инфузионная и медикаментозная терапия). Женщины, перенесшие гестоз, чаще умирают именно после родов, и поэтому некоторые авторы называют послеродовый период «ключом» в решении проблемы материнской смертности [59]. С этим трудно согласиться, так как патологический процесс уже запущен, а больные если и выживают, то нередко становятся глубокими инвалидами, которых никто, к сожалению, не учитывает.

Истинным ключом к решению обсуждаемой проблемы являются рациональные лечебно-профилактические мероприятия, проводимые у беременных. Однако на современном этапе схемы лечения гестоза из-за недооценки фактора эндотоксикоза и обусловленных им патофизиологических нарушений страдают существенными недостатками. Во-первых, как и 20 лет назад, умершие больные в буквальном смысле «залиты» водой [60, 61]. Во-вторых, современные методы экстракорпоральной детоксикации используются очень редко, и даже не совсем понятно, каким образом. Например, в методических указаниях по гестозу одну из основных методик эфферентной терапии (плазмаферез) рекомендуется выполнять лишь при тяжелом гестозе, при отсутствии эффекта от комплексной терапии, и только до 34 недель гестации [62]. Можно подумать, что в системе мать — плод при более легких формах болезни эндотоксикоза нет, а при тяжелом течении после 34 недель он куда-то испаряется. Почему этиопатогенетический метод при эндотоксикозе должен применяться только «при отсутствии эффекта от комплексной терапии»? К сожалению, данные рекомендации дословно переписываются в современные руководства по лечению больных в критическом состоянии [63].

Нами разработаны безопасные режимы инфузионно-трансфузионно-эфферентной терапии у беременных и родильниц с гестозом, в том числе и при клинически выраженных проявлениях ОРДС [64]. Собственный опыт лечения больных и его сопоставление с данными литературы будет представлен в отдельном сообщении.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Schmorl G.* Pathologisch-anatomische Untersuchungen uber Puerperale-Eklampsie.— Leipzig, 1893.
2. *Чертюк Р.К.* Эклампсия.— Ташкент, 1936.
3. *Рябов Г.А.* Синдромы критических состояний.— М., 1994.
4. *Ashbaugh D.G., Bigelow D.B., Petty T.L., Levine B.E.* Acute respiratory distress in adults // *Lancet*.— 1967.— Vol. 2.— P. 319–323.
5. *Estensoro E., Dubin A., Laffaire E. et al.* Incidence, clinical course, and outcome in 217 patients with acute respiratory distress syndrome // *Crit. Care Med*.— 2002.— Vol. 30, № 11.— P. 2450–2459.

6. Волков В.Г., Гранатович Н.Н. Динамика материнской смертности от гестоза в Тульской области // Тез. 36-го ежегодного конгресса международного общества по изучению патофизиологии беременности организации гестоза.— М., 2004.— С. 40–41.
7. Catanzarite V., Willms D., Wong D. et al. Acute respiratory distress syndrome in pregnancy and the puerperium: causes, courses, and outcomes // *Obstet. Gynecol.*— 2001.— Vol. 97, № 5, Pt. 1.— P. 760–764.
8. Strandjord T.P., Emanuel I., Williams M. et al. Respiratory distress syndrome and maternal birth weight effects // *Obstet. Gynecol.*— 2000.— Vol. 95, № 2.— P. 174–179.
9. Гембицкий Е.В., Коломоец Н.М. Респираторный дистресс-синдром взрослых при травматической болезни и некоторых других заболеваниях // *Клин. мед.*— 1997.— № 6.— С. 8–12.
10. Lurie S., Konichezky S., Nagay Z.J. Acute respiratory failure in pregnancy // *Int. J. Gynaecol. Obstet.*— 1998.— Vol. 60, № 1.— P. 61–62.
11. Воинов В.А. Эфферентная терапия. Мембранный плазмаферез.— СПб., 2002.— 272 с.
12. Зильбер А.П. Этюды критической медицины.— Т. 2. Респираторная медицина.— Петрозаводск, 1996.— 488 с.
13. Шанин В.Ю. Патогенез респираторного дистресс-синдрома как осложнения военно-травматического шока и острого периода тяжелой раневой болезни // *Клин. мед. и патофизиол.*— 1997.— № 1.— С. 13–23.
14. Черний В.И., Кузнецова И.В., Кабанько Т.П. и др. Принципы интенсивной терапии болезни критических состояний в акушерстве // *Медико-социальные проблемы семьи: Спец. выпуск к междунар. науч.-практ. конф. «Экстракорпоральные методы гемокоррекции в акушерстве, гинекологии и неонатологии».*— 2004.— Т. 9, № 1.— С. 25–34.
15. Ветров В.В., Пестряева Л.А. Значение синдрома эндогенной интоксикации в патогенезе гестоза // *Эфферентная терапия.*— 2005.— Т. 11, № 3.— С. 3–9.
16. Проценко Д.Н., Ярошецкий А.И., Гельфанд Б.Р., Игнатенко О.В. Значение цитокиногенеза в развитии вентилятор-ассоциированного повреждения легких (обзор литературы) // *Вестн. интенс. тер.*— 2005.— № 3.— С. 5–11.
17. Шуматова Т.А., Шуматов В.Б., Маркелова Е.В., Сухотеплая Л.Г. Роль оксида азота и цитокинов в развитии синдрома острого повреждения легких // *Вестн. интенс. тер.*— 2001.— № 1.— С. 15–19.
18. Василенко Н.И., Эделева Н.В. Значение состояния кислородного баланса в ранние сроки после тяжелой механической травмы в патогенезе развития шокового легкого // *Анест. и реаниматол.*— 1990.— № 4.— С. 50–52.
19. Савельева Г.М. Проблема гестоза в современном акушерстве // *Мат. 36-го конгресса междунар. Общ-ва по изучению патофизиологии беременности.*— М., 2004.— С. 194–195.
20. Тимофеев И.В., Брилин В.Г., Клочков Н.Д. Патогенез и морфогенез острой легочной недостаточности при кровопотере // *Анест. и реаниматол.*— 1991.— № 2.— С. 66–68.
21. Галушка С.В., Мороз В.В., Власенко А.В. Кислородный долг как критерий прогноза у больных с полиорганной недостаточностью // *Анест. и реаниматол.*— 2001.— № 6.— С. 9–12.
22. Гологорский В.А., Багдатов В.Е., Гельфанд Б.Р. и др. Изменение метаболических функций легких и содержание биологически активных веществ в крови у больных респираторным дистресс-синдромом взрослых // *Анест. и реаниматол.*— 1992.— № 1.— С. 20–22.
23. Мурадов А.М., Баховадинов Б.Б. Геморрагический синдром и его осложнения у родильниц с гестозами.— Душанбе, 2001.— 220 с.
24. Репина М.А. Преэклампсия и материнская смертность.— СПб., 2005.— 208 с.
25. Roelofsen A.C., van Rampus M.G., Aarnoudse J.D. The HELLP-syndrome; maternal-fetal outcome and follow up the infant // *J. Perrinat. Med.*— 2003.— Vol. 31, № 3.— P. 201–208.
26. Чаленко В.В., Редько А.А., Андожская И.В., Пастухова Н.К. Флуокоррекция.— СПб., 2002.— 586 с.
27. Симбирцев С.А., Беляков Н.А. Микроэмболия легких.— М., 1986.— 216 с.
28. Репина М.А. Ошибки в акушерской практике.— Л., 1988.— 248 с.
29. Hew Q., Chen S.B., Lin X.Q. et al. Death risk factors of severe acute respiration syndrome with respiratory distress syndrome // *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.*— 2003.— Vol. 15, № 6.— P. 336–337.
30. Кассиль В.Л., Золотокрылина Е.С. Острый респираторный дистресс-синдром в свете современных представлений // *Вестн. интенс. тер.*— 2000.— № 4.— С. 3–7.
31. Куликов А.В., Казаков Д.П., Егоров В.М., Кузнецов Н.Н. Анестезия и интенсивная терапия в акушерстве и неонатологии.— Нижний Новгород, 2001.— 264 с.
32. Вартанов В.Я., Хуторская Н.Н., Вартанова И.В. К вопросу оценки степени тяжести гестоза // *Перинатальная анестезиология и интенсивная терапия матери, плода и новорожденного: Сб. науч. тр.*— Екатеринбург, 1999.— С. 73–75.
33. Gupta D., Ramanathan R.P., Aggarwal A.N., Jindal S.K. Assessment of factors predicting outcome of acute respiratory distress syndrome in North India // *Respirology.*— 2001.— Vol. 6, № 2.— P. 125–130.
34. Perry K.G., Martin R.V., Blake P.G. et al. Maternal mortality associated with adult respiratory distress syndrome // *South. Med. J.*— 1998.— Vol. 91, № 12.— P. 1183.
35. Mabie V., Barton J., Sibai B. Adult respiratory distress syndrome in pregnancy // *Amer. J. Obstet. Gynecol.*— 1992.— Vol. 167, № 4, Pt. 1.— P. 950–957.

36. *Ben Letaifa D., Ben Hamada S., Salem N. et al.* Maternal and perinatal morbidity and mortality associated with hellp-syndrome // *Ann. Fr. Anesth. Perin.*— 2000.— Vol. 19, № 10.— P. 712–718.
37. *Sobczak M., Wilczynski J., Pertynska M., Grodzicka A.* The evaluation of respiratory distress syndrome risk factors evidence in newborns // *Gynecol. Pol.*— 2000.— Vol. 71, № 4.— P. 333–339.
38. *Chek C.C., Ng P.C., Fung G.P. et al.* Infants born to mothers with severe acute respiratory syndrome // *Pediatrics.*— 2003.— Vol. 112, № 4.— P. 254.
39. *Букин В.Е.* Защита дыхательных путей и экстренная оксигенация с помощью ларингеальной маски при невыполнимой интубации трахеи в акушерской анестезиологии // *Мат. III-й Всеросс. Междисциплинарной науч.-практ. конф. «Критические состояния в акушерстве и неонатологии».*— Петрозаводск, 2005.— С. 220–222.
40. *Ершов А.Л.* Осложнения и побочные эффекты длительной искусственной вентиляции легких со стороны пищеварительной системы: обзор литературы // *Мат. III-й Всеросс. Междисциплинарной науч.-практ. конф. «Критические состояния в акушерстве и неонатологии».*— Петрозаводск, 2005.— С. 230–238.
41. *Mendelson C.L.* The aspiration of Stomach contents into the lung during obstetric anesthesia // *Amer. J. Obstet. Gynec.*— 1946.— Vol. 52.— P. 191–205.
42. *Lyons G., Mc Donald R.* Difficult intubation in obstetrics // *Anaesthesia.*— 1985.— Vol. 40.— P. 1016–1018.
43. *Chadwick H.S., Posner K.L., Caplan R. et al.* A comparison of obstetric and nonobstetric malpractice claims // *Anesthesiology.*— 1991.— Vol. 74.— P. 242–249.
44. *Hawthorne L., Wilson R., Lyons G., Dresner M.* Failed Intubation Revisited: 17-Year Experience in Teaching Maternity Unit // *Brit. J. Anaesth.*— 1996.— Vol. 76.— P. 680–684.
45. *Ricupero L., Poli C., Tommasini L. et al.* Qualitative and quantitative CT study in early phase of ARDS: Diagnostic and prognostic value // *Abstr. 10th Europ. Congress of Radiology.*— Amsterdam, 1997.— P. 498.
46. *Сидорова И.С., Дмитриева Т.Б., Чехонин В.П. и др.* Новые данные о природе развития гестоза // *Тез. 36-го ежегодного конгресса международного общества по изучению патофизиологии беременности и организации гестоза.*— М., 2004.— С. 221–222.
47. *Chen C.Y., Chen C.P., Wang K.G. et al.* Factors implicated in the outcome of pregnancies complicated by acute respiratory failure // *J. Reprod. Med.*— 2003.— Vol. 48, № 8.— P. 641–648.
48. *Васильева З.В., Тягунова А.В., Дрожжева В.В., Конькова Т.А.* Функция почек и показатели эндогенной интоксикации при гестозах // *Акуш. и гин.*— 2003.— Vol. 1.— С. 16–20.
49. *Мазурская Н.М., Щепатов И.И., Дурова А.А., Левашова И.И.* Актуальные вопросы диагностики, профилактики и лечения гестоза // *Мат. междунар. симпозиума.*— М., 1998.— С. 32–33.
50. *Бахтина Т.П., Горбачев В.И.* Клинико-рентгенологические и лабораторные параллели при респираторном дистресс-синдроме у беременных с гестозом // *Анест. и реаниматол.*— 2001.— № 6.— С. 63–65.
51. *Magann E.F., Chauhan S.P., Morrison J.C., Martin J.N.* Absence of seasonal variation on the frequency of HELLP syndrome // *South. Med. J.*— 1998.— Vol. 91, № 8.— P. 731–732.
52. *Ветров В.В.* HELLP-синдром (обзор литературы).— *Эфферентная терапия.*— 2003.— Т. 9, № 2.— С. 10–15.
53. *Махутова Т.А.* Экстракорпоральная плазмокоррекция в комплексе интенсивной терапии гестозов: Автореф. дисс.... канд. мед. наук.— СПб., 2005.
54. *Багдатыев В.Е., Гологорский В.А., Гельфанд Б.Р.* Респираторный дистресс-синдром взрослых (часть 3) // *Вестн. интенс. тер.*— 1997.— № 3.— С. 7–13.
55. *Городецкий В.М., Шулуток Е.М., Галстян Г.М.* Реанимация в гематологической клинике — насущная необходимость // *Тер. арх.*— 2002.— № 7.— С. 5–11.
56. *Власенко А.В., Закс И.О., Мороз В.В.* Нереспираторные методы терапии синдрома острого паренхиматозного поражения легких (обзор зарубежной литературы). Часть 1 // *Вестн. интенс. тер.*— 2001.— № 2.— С. 31–37.
57. *Серов В.Н., Маркин С.А.* Критические состояния в акушерстве. Руководство для врачей.— М., 2003.— 704 с.
58. *Шифман Е.М.* Преэклампсия, эклампсия, HELLP-синдром.— Петрозаводск, 2002.— 430 с.
59. *Бурдули Г.М., Фролова О.Г.* Репродуктивные потери.— М., 1997.— 188 с.
60. *Ивченко В.Н., Богданова Г.Ю.* Эклампсия.— Киев, 1984.
61. *Серов В.Н., Маркин С.А., Лубнин А.Ю.* Эклампсия.— М., 2002.— 464 с.
62. *Савельева Г.М., Кулаков В.И., Серов В.Н. и др.* Современные подходы к диагностике, профилактике и лечению гестоза: Метод. указания № 99/80.— М., 2000.— 28 с.
63. *Лысенков С.П., Мясникова В.В., Пономарев В.В.* Неотложные состояния и анестезия в акушерстве.— СПб., 2004.— 600 с.
64. *Ветров В.В.* Роль эфферентной терапии в купировании острого респираторного дистресс-синдрома, развившегося вследствие аспирации желудочного содержимого при кесаревом сечении // *Мат. Всеросс. научно-практической конф. «Нерешенные проблемы перинатальной патологии».*— Нижневартовск, 2005.— С. 165–167.

Поступила в редакцию 23.12.2005 г.
Рецензент *М.М.Сафронова.*

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК 616-08.611.3:54-414

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ РЕАЛИЗАЦИИ ЛЕЧЕБНЫХ СВОЙСТВ ЭНТЕРОСОРБЕНТОВ

А.К. Мартынов

НИИ физико-химической медицины, Москва, Россия

STRUCTURAL AND FUNCTIONAL MECHANISMS OF CURATIVE EFFECTS OF ENTEROSORBENTS

A.K. Martynov

Scientific-Research Institute of Physical and Chemical Medicine, Moscow, Russia

© А.К.Мартынов, 2006 г.

В представленной статье на основании анализа накопленной информации предлагается при описании механизмов энтеросорбции учитывать уровни структурно-функциональной организации условий формирования выявленных ранее эффектов, что может способствовать более полному и последовательному пониманию путей реализации лечебных свойств энтеросорбентов.

It is suggested that description of mechanisms of enterosorption should take into account structural and functional conditions of previously described effects of curative properties of enterosorbents.

В многочисленных экспериментальных и клинических работах на фоне применения энтеросорбентов при различных патологических процессах в организме пациентов было зарегистрировано большое число изменений функциональной активности различных органов и систем, ряда биохимических, иммунологических и других показателей [1]. Поскольку регистрируемые изменения имели разнообразные отличительные признаки как по месту их регистрации, так и по уровню проявлений, начиная от изменений концентрации конкретных веществ в химусе и крови до изменений функциональной активности органов и систем, их классификация остается довольно сложной задачей. В качестве основного критерия разделения, способного обеспечить распределение выявляемых изменений в организме по отдельным группам, использовалось раскрытие отдельных механизмов действия энтеросорбции, на базе которого можно было дать описание последовательных и параллельных явлений, лежащих в основе регистрируемого лечебного эффекта [2]. Однако и такое разделение является довольно сложным и неоднозначным.

Важной отличительной особенностью влияния энтеросорбции на организм является то, что энтеросорбенты не должны оказывать собственного фармакологического действия, и выявляемые на фоне их приема изменения связаны с явлениями адсорбции метаболитов, микроорганизмов, биологически активных веществ и т. д., образующихся

во внутренних средах [3]. Это явление (сравнительное снижение концентрации того или иного вещества во внутренних средах организма на фоне энтеросорбции) при тех или иных заболеваниях будет более выраженным, чем выше увеличение содержания соответствующего компонента в крови и тканях при наличии у него высокой способности транспортироваться тем или иным путем в полость кишечника и связываться сорбентом.

Исходя из этого, можно сформулировать следующее положение: механизм лечебного действия энтеросорбции в отношении отдельных нозологических форм определяется не только сорбционными свойствами препаратов, но и отличительными особенностями патогенеза самого заболевания, сопровождающегося относительным избирательным увеличением содержания различных по свойствам и биологическому действию эндотоксинов, что, в свою очередь, определяет конкретный механизм лечебного действия энтеросорбентов в том или ином случае.

Отсутствие значимых изменений основных гуморальных показателей в крови здоровых волонтеров на фоне десятидневного приема сорбента было показано ранее [4]. Этот факт позволяет подтвердить отсутствие значимой собственной фармакологической активности у вводимых в кишечник энтеросорбентов.

Поэтому при обобщенном описании механизмов действия энтеросорбции на фоне различных заболеваний целесообразно рассматривать об-

шую структурно-функциональную организацию лечебного действия энтеросорбентов.

При изложении материалов данной статьи для более полного и последовательного разбора структурно-функциональной организации реализации лечебных свойств энтеросорбентов предполагается разделить следующие два понятия:

1) физико-химические и биологические явления (факторы), возникающие при попадании сорбентов в желудочно-кишечный тракт (ЖКТ);

2) механизмы лечебного действия энтеросорбентов при различных заболеваниях.

Под термином «явления» (факторы) в данном случае мы рассматриваем общую «вертикаль» взаимосвязанных последовательных изменений на фоне приема сорбентов, начиная от их влияния на состав химуса до системных и организменных вторичных ответов. Под механизмами лечебного действия энтеросорбции подразумеваем конкретные пути элиминации вещества или группы веществ, близких по своим химическим свойствам или биологическому действию, а также изменения функциональной активности органов и систем на фоне введения сорбентов в ЖКТ в свете конкретного патологического процесса или нозологической формы заболевания.

Описывая «явления» как причинные факторы параллельных и последовательных изменений в химусе и организме на фоне энтеросорбции, представляется целесообразным выделять факторы разного порядка.

Так, весь комплекс фиксируемых событий после введения энтеросорбентов, по нашему мнению, можно разделить следующим образом:

— изменения состава химуса и функционирования структур ЖКТ, возникающие вследствие непосредственного проявления энтеросорбентам их физико-химических свойств (явления первого порядка);

— изменения активности и функциональных свойств специализированных участников пищеварения вследствие изменения условий их функционирования в присутствии энтеросорбентов (явления второго порядка);

— изменения функциональной активности отдельных систем и органов, связанные с изменениями концентрации промежуточных и конечных метаболитов, биологически активных веществ в крови, лимфе, спинномозговой и интерстициальной жидкости (явления третьего порядка);

— функциональная перестройка структуры межсистемных регуляторных нейрогуморальных отношений на организменном уровне (явления четвертого порядка)

Следует отметить, что каждый последующий порядок базируется на проявлениях предыдущего и отличается от него включением в процесс новых участников биологического процесса

и возникновением новых, качественно отличающихся изменений в организме.

Так, исходя из анализа современной литературы, можно выделить два фактора первого порядка влияния энтеросорбции на организм, непосредственно связанных с физико-химическими свойствами сорбентов:

— фиксация на поверхности энтеросорбентов различных веществ, микроорганизмов и клеток, попадающих из внешней среды, образующихся в химусе или проникающих в полость кишки из внутренней среды организма [1, 3, 5].

— физическое и механическое взаимодействие частиц сорбента с химусом и эпителиальными структурами ЖКТ [6, 7].

Первый фактор вызывал и вызывает наиболее пристальный интерес у разработчиков, экспериментаторов и клиницистов, поскольку его действие наиболее понятно и демонстративно, относительно легко воспроизводится и подтверждается в стендовых исследованиях и экспериментах, и поэтому он является удобной «мишенью» для изучения. Наиболее подробно изучались и изучаются процессы связывания в полости кишки сорбентами различных экзотоксинов [8, 9]. Также с этих позиций рассматривается и оценивается возможность фиксации на сорбентах патогенных и условно-патогенных микроорганизмов химуса и их токсинов [10–12]. В меньшей степени изучена, но имеет большое значение в обосновании реализации ряда лечебных эффектов энтеросорбции внутриполостная сорбция различных биологически активных веществ, образующихся *in situ* или проникающих из других сред организма, например, при аллергических реакциях немедленного типа, развивающихся при внекишечном проникновении аллергена или провоспалительных факторов при внекишечных воспалительных процессах [13–15].

К явлениям первого порядка, связанным, непосредственно с физико-химическими свойствами энтеросорбентов, следует отнести механическое и объемное раздражение стенки кишки частицами препарата, влияющее на кинетику перистальтической активности кишечника [16]. Учитывая то обстоятельство, что энтеросорбенты не расщепляются и не перевариваются в ЖКТ, это воздействие сохраняется на всем протяжении кишечника и не зависит напрямую от его сорбционных свойств, а определяется, в первую очередь, дозой принимаемого препарата и размером основной фракции частиц. Механическое воздействие плотных частиц сорбентов может увеличивать скорость слушивания и обновления эпителиальных структур органа [17].

Одновременно с этим, вступая во взаимодействие с химусом и структурами пристеночного слоя, энтеросорбенты, представляющие собой

в жидкой среде взвесь мелкодисперсных частиц, неизбежно будут изменять показатель вязкости энтерального и пристеночного содержимого в сторону его увеличения. Следствием этого могут являться динамические изменения скорости тока пристеночной и полостной фракций химуса, времени нахождения сорбентсодержащего содержимого в различных отделах ЖКТ, характера пристеночного и внутриполостного распределения частиц препарата. Это перераспределение, по-видимому, заключается в замедлении транспорта более мелких частиц сорбента, погруженных в слизь пристеночного слоя, по сравнению с внутриполостной фракцией химуса. Данный эффект, по нашему мнению, может отражать наблюдаемое при осмотре кишечника у оперированных больных, принимавших сорбент, равномерное распределение препарата по поверхности кишки резецированного участка и прилегающих отделов через 1–2 суток после его отмены [18].

Остается неисследованной и возможность влияния энтеросорбентов на динамику изменений пристеночного потенциала различных отделов ЖКТ, играющего важную роль в процессах избирательного потенциалзависимого массопереноса в кишечнике [19], в то время как наличие выраженного поверхностного потенциала у ряда сорбентов в технической литературе подробно исследовано [20]. Это может оказаться важным эффектом энтеросорбции, поскольку изменения потенциала стенки кишки зафиксированы в экспериментах с моделированием ее поражений [21].

К явлениям второго порядка следует отнести феномены, происходящие в сорбционной среде биологической жидкости, связанные с сорбентзависимыми изменениями функциональной активности естественных компонентов химуса. Это образование в среде химуса сорбентферментативных комплексов, слизь-ассоциированных агломератов с формированием межгранулярного капиллярного пространства, изменения биоценоза микроорганизмов кишечника [22, 23]. Понятно, что выявление этих явлений вне контакта сорбента и поликомпонентной биологической среды не представляется возможным.

Так, известно, что вытеснение из водного раствора веществ, обладающих гидрофобными свойствами, на разделе двух фаз сопровождается образованием из них упорядоченного поверхностного слоя [24]. Среди компонентов живых тканей и биологических жидкостей основное место из гидрофобных компонентов занимают молекулы фосфолипидов, несущие в своей структуре фрагмент, имеющий выраженные гидрофобные свойства, и входящие в состав мембран клеток [25].

В ЖКТ, помимо фосфолипидов пищевых масс, в больших концентрациях присутствуют желчные кислоты, обладающие аналогичными

свойствами. При взаимодействии указанных молекул с развитой поверхностью сорбентов в полости ЖКТ на поверхности последних могут формироваться последовательные приблизительно однородные по свойствам упорядоченные слои, включающие в себя гидрофобные и гидрофильные группировки и воду. Формирование такой вторичной структуры на поверхности сорбентов может объяснить появление некоторых вторичных эффектов. В частности, определенные изменения в поглощении ионов и низкомолекулярных веществ в поликомпонентных биологических жидкостях в сравнении с интенсивностью их поглощения в бикомпонентных условиях (вода-вещество). Частичное включение свободных ферментов в этот слой может сопровождаться повышением или снижением их активности, по-видимому, за счет фиксированной ориентации активного центра и ослаблением метаболитзависимых конформационных влияний на погруженную в липидный слой часть молекулы фермента веществ, растворенных или накапливающихся в химусе. Отсюда, по мнению авторов [22], в ходе взаимодействия с сорбентбиологической жидкостью может наблюдаться многократное усиление ферментативной активности ряда ферментов без увеличения их концентрации и, соответственно, повышение скорости образования специфических для них промежуточных и конечных метаболитов, в частности продуктов расщепления белков.

В то же время не исключен и фактор ослабления обратного ингибирования активности протекания биохимических реакций за счет связывания на сорбентах конечных продуктов реакции.

Поскольку многие исследователи подчеркивают, что изучаемые ими сорбенты связывают, но не лизируют на своей поверхности микроорганизмы [10, 11], то можно полагать, что их фиксация на сорбционной поверхности и (или) в межгранулярном пространстве может отразиться на особенностях метаболизма и размножения бактериальных клеток, качественном и количественном составе микрофлоры, что, в свою очередь, приведет к вторично возникающим изменениям биоценоза кишечника. При этом не исключено, что при гибели микроорганизмов под влиянием факторов среды активные молекулы их клеточной стенки будут «встраиваться» в энтеросорбентобразованные липидные слои с образованием дополнительных активных ферментных комплексов.

В то же время ряд авторов [26] раскрывают важную роль слущенного в полость ЖКТ эпителия кишечника, пораженного патогенной микрофлорой, в формировании и поддержании процесса «персистирования» патогенной и условно-патогенной микрофлоры в пролонгировании

и «хрониции» проявлений кишечной инфекции. Суть этого явления, по мнению авторов, заключается в том, что патологически поврежденный и отслоившийся эпителий может одновременно играть роль питательной среды и защитного барьера для микроорганизмов. Исходя из этого, становится понятной и важная роль энтеросорбентов, частицы которых могут выступать в качестве фактора, скарифицирующего патологически измененные клетки, связывающего и ускоряющего выведение некротизированной и насыщенной микроорганизмами массы клеток. При этом часть фракции сорбентов, введенных в кишечник, может снижать текучесть пристеночного слоя и, задерживаясь там, играть своеобразную роль защитного барьера, затрудняющего проникновение и повторное внедрение патогенных микроорганизмов во вновь образующийся поверхностный слой клеток. С другой стороны, снижение токсической нагрузки на лимфатическую систему кишечника в частности и организма в целом будет способствовать более быстрому становлению эффективной специфической иммунологической защиты [27, 28].

На этом фоне непосредственная роль энтеросорбции заключается не столько в непосредственном воздействии на инфекционное начало, сколько в формировании экологической среды, способствующей восстановлению нормальной кишечной микрофлоры и формированию адекватного антибактериального и антитоксического специфического иммунного ответа.

Возможность существования ряда указанных выше явлений, как правило, приводится в качестве обоснования наблюдаемых в клинической практике эффектов, достигаемых энтеросорбцией, в частности, транслокации ферментов и микроорганизмов, увеличения скорости биодеградации различных компонентов пищи, потенциальных белково-клеточных аллергенов и др. [22, 29, 30].

Возможность образования мицеллоподобных формирований при взаимодействии гранул сорбента с химусом кишечника создает предпосылки для рассмотрения и изучения возможности их близкого взаимодействия с мембраной апикальной части клеток энтероцитов [24]. Это, в свою очередь, может менять структуру и функциональную активность энтероцитов, а также раскрыть возможный путь транспорта, по крайней мере, мелкодисперсных фракций в клетки эндотелия и лимфатическую систему регионарных лимфоузлов кишечника, описанный ранее [31].

К явлениям третьего порядка мы можем отнести изменения функциональной активности внутренних органов и систем, не имеющих непосредственного контакта с энтеросорбентами, но участвующих в метаболических превращениях био-

генных веществ, присутствующих в крови в норме и коррелирующих с их содержанием в химусе [8, 9]. Особенности проявлений этих процессов в общей структуре лечебных свойств энтеросорбентов, по-видимому, будут определяться интенсивностью накопления ведущего (ведущих) эндотоксинов и их ролью в генезе расстройств функциональной активности чувствительным к ним органам, далее — возможностью их образования в кишечнике или транспортировки во внутрикишечное пространство из внутренних сред организма, и, наконец, эффективностью механизмов их метаболической внутрикишечной трансформации с участием энтеросорбентов.

Снижение тех или иных веществ во внутренних средах организма на фоне энтеросорбции выполняет роль «связующего звена» между поглощением этих веществ в кишечнике и изменениями специфической активности соответствующих органов и систем. Для этих явлений в условиях физиологических значений образующихся веществ, по-видимому, характерны взаимозависимости по принципу обратной связи. При этом можно выделить два противоположных типа функционального ответа органов.

Первый — это снижение активности соответствующего органа или системы, участвующей в метаболизме и выведении конкретных экзо- и эндотоксинов, конечных и промежуточных метаболитов, БАВ, способных проникать в полость ЖКТ и связываться с сорбентами [1, 8, 9].

Второй — это усиление синтеза внутренними органами эндогенных веществ участвующих в поддержании параметров гомеостаза, потери которых возрастают при проведении энтеросорбции. Примером последнего явления может являться усиление синтеза желчных кислот печенью на фоне увеличения их потери с калом в присутствии энтеросорбентов [32].

Понятно, что эти эффекты будут более выраженными при увеличении дозы и длительности курса приема препаратов, а также отсроченными по времени максимального проявления. Установлено, что введение энтеросорбентов влияет на спектр выделяемых АПУД-системой клеток кишечника нейропептидов [33] функциональную активность структур печени [32], почек [34, 35], эндокриноцитов поджелудочной железы [36]. Но наиболее представлены в литературе работы, посвященные изменению в крови на фоне эфферентных методов лечения, в том числе и энтеросорбции, содержания и активности участников реализации специфического и неспецифического иммунитета [8, 9].

К явлениям четвертого порядка мы можем отнести системообразующую функцию длительного приема энтеросорбентов как частный случай адаптационно-приспособительных реакций орга-

низма в ответ на меняющиеся условия существования [37]. Возможность и реализация этой функции для других «возмущающих» факторов внешней и внутренней среды в возникновении, как патологических расстройств, так и процессов сано-генеза активно обсуждается в литературе [38, 39].

Под системообразующей функцией энтеросорбции следует понимать устойчивые изменения системных и межсистемных нейрогуморальных связей под влиянием меняющихся условий пищеварения и интенсивности массопереноса в ЖКТ различных по свойствам и биологическому действию веществ, вызванных приемом энтеросорбентов. Обеспечение организма пластическими и энергетическими субстратами является для него одной из центральных функций, поэтому значимые изменения условий выполнения этих функций ЖКТ повлекут за собой изменения в функциональной активности других органов и систем (явления третьего порядка), которые, в свою очередь, будут сопровождаться межсистемной перестройкой нейрогуморальных связей с установлением новой устойчивой структуры (системы) их взаимовлияния.

Следует отметить, что эти изменения под влиянием энтеросорбентов практически не изучены, поскольку на настоящем этапе исследований лечебного действия энтеросорбентов основное внимание исследователи уделяли, прежде всего, узким вопросам воздействия препаратов, ограничивая «поле изучения» рамками изменений в той или иной системе, органе или динамикой того или иного конкретного вещества при определенных заболеваниях. В то время как для выявления и изучения системообразующей функции энтеросорбентов необходимы широкие комплексные исследования, включающие в себя определение взаимозависимых изменений функциональной активности эндокринной, нервной, иммунологической и других систем на фоне длительного приема энтеросорбентов и после их отмены.

На системообразующую функцию энтеросорбции в частности указывает и наличие признаков синдрома отмены, выразившегося в относитель-

ном увеличении содержания в крови здоровых людей общих липидов через месяц после прекращения 10-дневного приема полифепана [4], повышении количества О-лимфоцитов при снижении концентрации иммуноглобулинов класса G, регистрируемый отсроченный иммунокорригирующий эффект энтеросорбции у онкологических больных в послеоперационном периоде [40].

Следует отдельно выделять парасорбционные эффекты энтеросорбентов, т. е. эффекты, не связанные непосредственно с сорбционными свойствами препаратов. Эти эффекты опосредуются и реализуются за счет проникновения в организм относительно низкомолекулярных фракций, входящих в состав тех или иных сорбентов или образующихся в ходе внутрикишечного ферментного или бактериального расщепления полимерной структуры препаратов и обладающих определенной биологической активностью. Они зарегистрированы, в первую очередь, для сорбентов, получаемых на основе природных полимеров. Так, метаболизм микроорганизмами МКЦ и лигниновых сорбентов ведет к образованию короткоцепочечных жирных кислот, играющих важную роль в метаболических процессах толстокишечного эпителия [41].

Установлено также определенное эстрогеноподобное действие метаболитов лигниновых сорбентов [42]. Но наибольшее число парасорбционных эффектов описано для энтеросорбентов, создаваемых на основе хитина и хитозана. Короткоцепочечные фракции этих биополимеров оказывают выраженное иммуномодулирующее и другие действия [43, 44].

Таким образом, представленная общая поэтапная схема возникающих на фоне введения энтеросорбентов биологических явлений позволяет при рассмотрении механизмов энтеросорбции на фоне течения отдельных заболеваний связывать уровень их реализации с описанными выше эффектами, что, в свою очередь, позволило бы более полно раскрыть суть и последовательность осуществления конкретных механизмов лечебного действия энтеросорбции.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Энтеросорбция* / Под ред. Н.А.Белякова.— Л., 1991.— 336 с.
2. *Беляков Н.А., Соломенников А.В., Журавлева И.Н.* Энтеросорбция — механизмы лечебного действия // *Эфферентная терапия*.— 1997.— Т. 3, № 2.— С. 20–26.
3. *Лопаткин Н.А., Лопухин Ю.М.* Эфферентные методы в медицине.— М.: Медицина, 1989.— 352 с.
4. *Беляков Н.А.* Гомеостаз при длительном приеме энтеросорбентов // *Энтеросорбция* / Под ред. Н.А.Белякова.— Л., 1991.— С. 65–71.
5. *Горчаков В.Д., Сергиенко В.И., Владимиров В.Г.* Селективные гемосорбенты.— М.: Медицина, 1989.— 224 с.
6. *Беляков Н.А., Мартынюк В.В., Фридман М.Х.* Энтеросорбция в предоперационном периоде у больных раком толстой кишки / В кн.: *Энтеросорбция* / Под ред. Н.А.Белякова.— Л., 1991.— С. 88–100.
7. *Lawaetz O., Blackburn A.M., Bloom S.R. et al.* Effect of gastric emptying and gut hormone release in the dumping syndrome // *Scand. J. Gastroenterol.*— 1983.— Т. 18, № 3.— P. 327–336.

8. Синтез и применение энтеросорбентов: Республ. научн.-практ. конф.— Конаково, 1990.— 93 с.
9. Эндогенные интоксикации: Тез. междунар. симпоз.— СПб., 1994.— 276 с.
10. Иванов К.С., Шведов А.К. Энтеросорбция при кишечных заболеваниях // Энтеросорбция / Под ред. Н.А.Белякова.— Л., 1991.— С. 225–236.
11. Беляков Н.А., Леванова В.П., Фролькис А.В. и др. Энтеросорбент лигносорб.— СПб.: Издательский дом СПбМАПО, 2004.— 44 с.
12. Гаев П.А., Калев О.Ф., Коробкин А.В. Энтеросорбция как метод эфферентной терапии.— Челябинск: ЧелГМА, 2001.— 56 с.
13. Беляков Н.А., Папп М.О., Баубекова Н.А. и др. Энтеросорбция как метод коррекции уровня биогенных аминов при экспериментальной бронхоспазме // Бюл. exper. мед.— 1992.— № 1.— С. 35–36.
14. Беляков Н.А., Баубекова Н.А., Коровин К.Ф. и др. Коррекция показателей гистамина и серотонина энтеросорбцией при перитоните // Пат. физиол.— 1992.— № 1.— С. 26–29.
15. Михайлович В.А., Беляков Н.А., Мирошниченко А.Г. и др. Толстокишечная детоксикация и метаболическая коррекция.— СПб.: Изд-во СПбМАПО, 1995.— 19 с.
16. Schwarts S.E., Levine R.A., Singh A. et al. Sustained pectin ingestion delays gastric emptying // Gastroenterology.— 1982.— Vol. 83, № 4.— P. 812–817.
17. Углицких А.К., Гадзова И.С., Цокова Н.В. Функциональное состояние желудочно-кишечного тракта у детей в раннем постагрессивном периоде // Анест. и реаниматол.— 2005.— № 1.— С. 66–69.
18. Беляков Н.А., Мартынюк В.В., Фридман М.Х. и др. Энтеросорбция при подготовке больных к операциям на толстой кишке // Вестн. хир.— 1989.— № 2.— С. 30–33.
19. Эве К., Карбах У. Функции желудочно-кишечного тракта // Физиология человека.— М.: Мир, 1996.— С. 740–784.
20. Хабалов В.В. Сорбционные процессы в водных растворах органических веществ на поляризованных углеродных поверхностях: Автореф. дисс. ... д-ра хим. наук.— СПб., 2003.— 29 с.
21. Konturek S.J., Robert A. Cytoprotection of canine gastric mucosa by prostacyclin: Possible mediation by increased mucosal blood flow // Digestion.— 1982.— Vol. 25, № 3.— P. 155–163.
22. Николаев В.Г., Михаловский С.В., Гурина Н.М. Современные энтеросорбенты и механизмы их действия // Эфферентная терапия.— 2005.— Т. 11, № 4.— С. 3–17.
23. Прохорчик А.А. Сравнительная эффективность углеволокнистого и кремнийсодержащих энтеросорбентов при некоторых острых кишечных инфекциях: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук.— СПб., 1995.— 16 с.
24. Марголис Л.Б., Бергельсон Л.Д. Липосомы и их взаимодействие с клетками.— М.: Наука, 1986.— 240 с.
25. Ленинджер А. Липиды, липопротеиды и мембраны // Биохимия.— М.: Мир, 1974.— С. 221–254.
26. Бондаренко В.М., Жалко-Титаренко В.П. Динамика формирования инфекционного очага в кишечнике // Журн. микробиол.— 1991.— № 8.— С. 23–27.
27. Droy M.T., Drouet Y., Geraud G., Schatz B. Cytoprotection intestinale // Gastroenterol. Clin. viol.— 1985.— Vol. 9, № 12 bis.— P. 37–44.
28. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Иммунная система желудочно-кишечного тракта: особенности строения и функционирования в норме и при патологии // Иммунология.— 1997.— № 5.— С. 4–7.
29. Земсков В.С., Шор-Чудновский А.В., Картель Н.Т. О возможном механизме лечебного эффекта энтеросорбции // Клин. хир.— 1988.— № 3.— С. 61–62.
30. Шедрунов В.В., Исмаилов М.Т., Беляков Н.А. и др. Энтеросорбция при хроническом колите // Сов. мед.— 1989.— № 11.— С. 24–26.
31. Беляков Н.А., Соломенников А.В., Мирошниченко А.Г. Энтеросорбция в хирургии. Перитонит // Энтеросорбция / Под ред. Н.А.Белякова.— Л., 1991.— С. 117–135.
32. Ремезова О.В. Патогенетически направленная фармакологическая коррекция атерогенных дислипидемий: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук.— СПб., 1996.— 42 с.
33. Соломенников А.В. Механизмы энтеросорбции: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук.— СПб., 1994.— 39 с.
34. Юркевич О.И. Эндогенная интоксикация при гестозе и дифференцированные методы эфферентной терапии: Автореф. дисс... канд. мед. наук.— СПб., 1996.— 24 с.
35. Соломенников А.В., Панин А.Г., Топузов М.Э., Журавлева И.Н. Энтеросорбция лигносорбом — эффективный метод профилактики и лечения послеоперационных осложнений у больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы II–III стадии // Эфферентная терапия.— 2000.— Т. 6, № 3.— С. 52–55.
36. Дубовая Е.Г. Оценка эффективности энтеросорбции при сахарном диабете: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук.— СПб., 1996.— 20 с.
37. Судаков К.В. Общие свойства функциональных систем // Нормальная физиология.— М.: Медицинское информационное агентство, 1999.— С. 6–93.
38. Крыжановский Г.Н. Современная патофизиология и ее развитие // Вестн. РАМН.— 2002.— № 11.— С. 45–47.
39. Агаджанян Н.А., Губин Д.Г. Десинхроз: механизмы развития от молекулярно-генетического до организменного уровня // Успехи физиол. наук.— 2004.— Т. 35, № 2.— С. 57–72.
40. Топузов Э.Г., Соломенников А.В., Станицы И.В. и др. Отсроченное иммунокорректирующее действие предоперационной энтеро- и колонсорбции у больных раком толстой кишки // Эфферентная терапия.— 2003.— Т. 9, № 4.— С. 69–72.

41. Хендерсон Д.М. Патология органов пищеварения: Пер. с англ.— М.— СПб.: Бином — Невский диалект, 1997.— 287 с.
42. Борисенков М.Ф., Карманов А.П., Кочева. Физиологическая роль лигнинов // Успехи геронтологии.— 2005.— Вып. 17.— С. 34—41.
43. Жоголев К.Д., Цыган В.Н., Никитин В.Н. и др. Экспериментальное изучение эффективности препаратов хитозана при различных видах патологии // Современные перспективы в исследовании хитина и хитозана: Мат. VII Межд. конф.— СПб., 2003.— С. 172—173.
44. Дюрашкевич О.Н., Добролеж О.В., Вербицкая Н.Б. и др. Биоцидные свойства хитозана различной степени деполимеризации // Современные перспективы в исследовании хитина и хитозана: Мат. VII Межд. конф.— СПб., 2003.— С. 239—240.

Поступила в редакцию 18.05.2006 г.
Рецензент Н.А.Беляков.

Кафедра нефрологии и эфферентной терапии Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования приглашает на учебу!

Кафедра нефрологии и эфферентной терапии Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования (зав.— проф. К.Я.Гуревич) была создана в 2000 г.

Учебными базами кафедры являются Городской центр гемокоррекции и нефрологическое отделение — Ленинградской областной клинической больницы, высокий клинический и научный потенциал которых позволяет в полном объеме осуществлять повышение квалификации нефрологов, врачей отделений диализа и эфферентной терапии, а также проводить профессиональную переподготовку врачей лечебного профиля для работы нефрологами.

В 2006 году на территории Академии (Кирочная ул., д. 41) открывается новая клиника кафедры — Нефрологический центр института эндокринологии СПбМАПО.

Свои знания в области нефрологии на кафедре могут повышать врачи любой клинической специальности. На кафедре проходит подготовка и медицинских сестер отделений диализа.

Кафедра проводит набор в клиническую ординатуру (срок обучения — 2 года), очную и заочную аспирантуру (срок обучения — 3 и 4 года).

Ждем Ваши заявки и предложения!

Наш адрес: 195009, Санкт-Петербург, ул. Комсомола, д. 4,
Городской центр гемокоррекции, кафедра нефрологии и эфферентной терапии.
Тел. /факс (812) 542-30-88.

E-mail: center@ndte.energo.ru.

<http://www.ndte.energo.ru>

Зав. кафедрой — профессор Гуревич Константин Яковлевич.

Зав. учебной частью — доцент Кулаева Наталья Николаевна.

УДК 615.38:616.155.194

ОСНОВНЫЕ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПРИ ПЛАЗМАФЕРЕЗЕ У БОЛЬНЫХ С ПРОМЕЖУТОЧНОЙ ФОРМОЙ β -ТАЛАССЕМИИ

Д.Б.Гаджиев

Медицинский центр «ШАФА», Баку, Азербайджан

MAIN CLINICAL-LABORATORY INDICES DURING PLASMAPHERESIS IN PATIENTS WITH INTERMEDIATE FORM OF β -THALASSEMIA

J.B.Hajiyev

Medical Center «Shafa», Baku, Azerbaijan

© Д.Б.Гаджиев, 2006 г.

Изучено влияние сеансов плазмафереза на клинико-биохимические и токсикологические показатели 50 больных с промежуточной формой β -талассемии, находящихся на гемотрансфузионной терапии. За 2–3 мес пациенты получали от 2 до 3 курсов плазмафереза (по 2–3 сеанса каждый). За 1 курс удаляли 1200–1800 мл плазмы крови. Выявлено значительное снижение показателей всех трех маркеров интоксикации: концентрации среднемолекулярных олигопептидов, циркулирующих иммунных комплексов и лейкоцитарного индекса интоксикации, а также содержания билирубина, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы. Отмечалось исчезновение слабости и одышки, неврологической симптоматики, уменьшались размеры печени и селезенки.

We studied the effect of plasmapheresis on clinical-biochemical and toxicological indices in 50 patients with intermediate form of β -thalassemia, receiving hemotransfusion therapy. During 2–3 months the patients received 2–3 courses of plasmapheresis (2–3 sessions of plasmapheresis per course). For 1 course 1200–1800 ml of plasma were eliminated. We established a significant decrease of markers of endogenous intoxication, disappearance of weakness, neurologic symptoms, reduction of size of the liver and spleen in comparison to the group of patients (46) without plasmapheresis application.

Основой современного лечения больных с большой и промежуточной формами β -талассемии являются различные схемы интенсивных гемотрансфузий. Одновременно побочные эффекты гемотрансфузионной терапии, связанные с перегрузкой организма пациентов железом, аллосенсибилизацией, подавлением деятельности иммунной системы, значительно ограничивают эффективность данной терапии. Изыскание способов, позволяющих снизить отрицательное влияние гемотрансфузий на организм больных с талассемией, остается актуальной задачей.

Плазмаферез (ПА), как один из эффективных и безопасных методов эфферентной терапии, широко применяется при лечении острой и хронической патологии [1, 2]. Основным механизмом действия ПА заключается в удалении из крови токсичных веществ, антигенов, антител, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), улучшении васкуляризации и трофики тканей, в результате чего нормализуется биохимический, иммунологический и физико-химический состав крови, угнетаются воспалитель-

ные пролиферативные процессы в различных органах.

Задачей настоящего исследования явилось исследование влияния ПА на клинико-биохимические и токсикологические показатели больных с промежуточной формой β -талассемии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением находились 96 пациентов с промежуточной формой β -талассемии (60 больных женского пола и 36 — мужского пола), в возрасте от 9 до 42 лет (средний возраст 17 лет). Диагноз β -талассемии ставился на основании повышения процентного содержания гемоглобина (Hb) F ($34 \pm 12,7\%$) и HbA2 ($4,1 \pm 0,84\%$). В качестве базовой терапии осуществляли гемотрансфузии эритроцитной массы из расчета 20–40 мл/кг массы тела каждые 6–8 недель до повышения содержания гемоглобина до 110–130 г/л. Десферал вводили в течение 7–10 дней ежемесячно из расчета 30–40 мг/кг массы тела (концентрация ферритина более 1500 нг/мл).

Для удаления из крови антиэритроцитарных, антилейкоцитарных и других антител и снижения опасности развития реакции на гемотрансфузии пациентам с β -талассемией совместно с хелаторной терапией проводили курсы плазмафереза. В зависимости от включения плазмафереза в программу гемотрансфузионной терапии пациенты с β -талассемией были разделены на две группы: 1-я группа — 46 больных, которым проводили гемотрансфузии в течение длительного времени (2–3 мес) без применения ПА; 2-я группа — 50 больных, которым наряду с гемотрансфузиями в течение 2–3 мес проводили ПА.

Курсы ПА начинали проводить за 2–3 недели до предполагаемой гемотрансфузионной терапии и заканчивали за 5–7 дней до начала гемотрансфузий (с частотой 1 курс ПА в 1–2 мес). За период проведения гемотрансфузий (2–3 мес) пациенты получали от 2 до 3 курсов ПА. За курс проводили 2–3 сеанса ПА. Общий объем плазмы крови, который удаляли за один сеанс, составлял от 400 до 800 мл, за 1 курс удаляли 1200–1800 мл.

Плазмозамещение осуществляли кристаллоидами: изотоническим раствором натрия хлорида, раствором Рингера и др., при необходимости добавляли белковые растворы (альбумин) в соотношении приблизительно 2 : 1 соответственно.

В целом пациенты переносили процедуру плазмафереза удовлетворительно. У 5 больных проведение курсов ПА приостанавливали в различные сроки после начала исследования ввиду плохой переносимости.

ПА проводили прерывистым способом: поэтапная эксфузия крови, разделение ее на плазму и эритроцитную массу центрифугированием, извлечение плазмы и реинфузия аутоэритроцитов больному.

При проведении вычислений некоторые качественные признаки («одышка», «слабость», «цвет кожи и слизистых оболочек») представляли в виде условных единиц: нет признака — 0 усл. ед., слабое проявление признака — 1 усл. ед., сильное проявление признака — 2 усл. ед., очень сильное проявление — 3 усл. ед.

Для оценки достоверности полученных данных применялся параметрический критерий Стьюдента, а в тех случаях, когда гипотеза о нормальности распределения полученных рядов была отвергнута, применяли непараметрический критерий Уилкоксона и U-критерий Манна — Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клинические симптомы у пациентов с промежуточной формой β -талассемии менее выражены, чем у больных с большой формой β -талассемии. У большинства пациентов отмечали

слабость, иктеричность слизистых оболочек, изменение цвета кожных покровов, увеличение размеров печени и селезенки, одышку (табл. 1). Изменения гематологических показателей выражались в существенном уменьшении содержания гемоглобина, количества эритроцитов, тромбоцитов, увеличении количества ретикулоцитов.

При исследовании биохимических показателей у пациентов с промежуточной формой β -талассемии установлено увеличение концентрации билирубина в сыворотке крови, АсАТ, АлАТ, щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), а также содержания мочевины, сывороточного железа и общего белка в плазме крови, по сравнению со значениями, характерными для контрольной группы (табл. 2).

Отмечались выраженные изменения маркеров интоксикации: среднемолекулярных олигопептидов (СМ), лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), средние значения которых значительно превышали аналогичные показатели здоровых людей. При изучении клинико-гематологических показателей через 3–7 сут после сеанса ПА не выявлено значимых изменений клинических симптомов болезни, кроме уменьшения одышки ($1,2 \pm 0,3$ усл. ед., $p < 0,01$).

Исследование клинических показателей в отдаленные сроки после начала применения ПА (через 2–3 мес) в программе гемотрансфузионной терапии выявило достоверные изменения всех клинических симптомов болезни, которые выражались в исчезновении слабости, иктеричности слизистых оболочек, желтушности у значительного процента больных, сокращении размеров печени и селезенки, уменьшении процента пациентов с неврологической симптоматикой ($p < 0,01$). Исследование гематологических показателей также выявило положительную динамику: отмечено повышение содержания гемоглобина, количества эритроцитов, тромбоцитов и уменьшение количества ретикулоцитов и нормобластов ($p < 0,01$) (см. табл. 1).

Анализ биохимических показателей больных в ранние сроки (3–7 дней) после проведения ПА выявил статистически достоверное снижение концентрации билирубина, общего белка, мочевины и сывороточного железа по сравнению с пациентами, у которых плазмаферез не применяли (см. табл. 2). Через 2–3 мес отмечено дальнейшее снижение содержания билирубина, общего белка, мочевины и сывороточного железа, а также концентрации АсАТ, АлАТ, ЛДГ и щелочной фосфатазы, по сравнению с данными, полученными в этой группе через 3–7 дней, и с показателями в группе пациентов, у которых не проводили ПА, в аналогичный период времени.

Таблица 1

Клинико-гематологические показатели у больных с промежуточной формой β -талассемии при проведении курсов плазмафереза

Клинико-гематологические показатели	До ПА (n=50)	После ПА	
		3–7 сут (n=50)	2–3 мес (n=45)
Слабость, усл. ед.	1,9±0,09	1,8±0,3	0,26±0,03*
Цвет кожных покровов (желтуха), усл. ед.	2,0±0,6	1,8±0,5	0,4±0,02*
Иктеричность слизистых оболочек, усл. ед.	1,8±0,5	1,6±0,3	0,5±0,03*
Увеличение размеров печени, см	5,2±1,2	5,1±1,1	1,7±0,4*
Увеличение размеров селезенки, см	4,7±1,4	4,2±1,2	1,6±0,3*
Одышка, усл. ед.	1,8±0,7	1,2±0,3*	0,25±0,02*
Неврологическая симптоматика (головные боли, головокружение), %	19	17	2*
Масса тела, кг	49±8,8	49±7,2	53,2±2,1
Гемоглобин, г/л	76,4 (67,0–82,6)	76,2 (70,5–81,9)	115* (85–125)
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	2,6 (2,3–3,0)	2,5 (2,1–2,9)	3,6* (2,8–4,1)
Ретикулоциты, %	4,8 (4,2–5,1)	4,2 (4,0–4,9)	2,1* (1,8–2,4)
Нормобласты, на 100 лейкоцитов	11,8 (10,4–13,3)	11,7 (10,2–13,7)	7,8* (6,4–10,5)
Тромбоциты, $\times 10^{11}/л$	2,3 (1,27–3,25)	2,2 (1,25–3,19)	3,0* (2,2–3,40)
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	6,6 (5,9–7,5)	6,4 (5,5–7,3)	7,5 (6,7–7,9)*

*— $p < 0,05$ – $0,001$ по сравнению с данными до проведения плазмафереза.

Здесь и в табл. 2: n — число больных.

Изучение маркеров интоксикации при промежуточной β -талассемии в различные сроки после начала гемотрансфузионной терапии совместно с ПА показало значимое снижение концентрации СМ, ЦИК и ЛИИ уже через 3–7 сут (см. табл. 2). Через 2–3 мес после курса ПА отмечено дальнейшее их снижение, как по сравнению с показателями, выявленными через 3–7 сут, так и со значениями, полученными в этот же период времени у пациентов, у которых в программу терапии не включали ПА.

Итак, полученные результаты показывают, что применение ПА в комплексной гемотрансфузионной терапии при промежуточной форме β -талассемии способствует улучшению клинико-гематологических, биохимических и токсикологических показателей. Однако данные изменения наблюдаются не одновременно. Наиболее быстрая динамика отмечена для показателей интоксикации (положительная динамика установлена для всех маркеров — СМ, ЦИК и ЛИИ), значения которых снижаются уже через 3–7 сут после начала применения ПА.

Положительная динамика (в сторону снижения) сразу после первого курса ПА (3–7 сут) отмечена также для некоторых биохимических показателей: концентрации общего билирубина

в плазме крови, мочевины, общего белка и сывороточного железа. В этот период показатели АсАТ, АлАТ, ЛДГ и щелочной фосфатазы остаются на прежнем уровне. Клинические проявления болезни в раннем периоде после применения ПА меняются незначительно: у 8 (16%) пациентов выявлено улучшение клинической и гематологической картины болезни: уменьшение одышки, неврологической симптоматики, желтушности кожных покровов и иктеричности склер, увеличение содержания гемоглобина и количества эритроцитов. У всех пациентов с промежуточной формой β -талассемии выявлено статистически достоверное уменьшение проявлений одышки, по сравнению с данными до ПА. Изменения других симптомов болезни, выраженные в условных единицах, не выходили за пределы статистически значимых величин.

В ранние периоды после проведения ПА заметные изменения клинических симптомов болезни наблюдаются всего у 16% больных, у остальных 84% пациентов динамика клинических симптомов незначительная и проявляется только достоверным уменьшением проявлений одышки. Выраженный детоксикационный эффект ПА через 3–7 сут проявляется снижением всех основных показателей интоксикации орга-

Таблица 2

Показатели функции печени, обмена железа и маркеров интоксикации у больных с промежуточной формой β -талассемии при проведении курсов плазмафереза

Показатели	Здоровые люди	Больные с промежуточной формой β -талассемии	
		3–7 сут (n=46) (n=50)	2–3 мес (n=41) (n=45)
Билирубин сыворотки крови, ммоль/л	17,9±0,7	35,6±5,2 29,0±3,1*	36,1±2,3 20,0±3,3*
Общий белок, г/л	69,5±1,9	76,3±2,3 69,4±3,6*	74,4±5,1 66,4±3,2*
АсАТ, мкмоль/(ч·мл)	0,29±0,02	0,51±0,07 0,49±0,06	0,53±0,07 0,42±0,03*
АлАТ, мкмоль/(ч·мл)	0,21±0,02	0,34±0,04 0,33±0,02	0,34±0,03 0,27±0,08*
Щелочная фосфатаза, ед./л	93,3±13,2	191,6±20,5 195,5±22,6	179,3±24,5 122,6±30,5*
Мочевина, ммоль/л	6,1±1,3	11,6±1,5 8,2±1,7*	10,2±2,1 11,7±1,2*
Лактатдегидрогеназа, ед./л	149,2±12,5	237±19,2 241,1±20,5	229,5±18,2 221,9±20,6*
Сывороточное железо, мкмоль/л	19,8±0,5	31,2±3,4 25,0±3,1*	34,5±2,8 20,0±2,1*
Среднемолекулярные олигопептиды, усл. ед.	164,2±11,3	250,4±17,0 205±15,4*	258±19,5 174,5±13,2*
ЛИИ	1,29±0,13	2,33±0,2 2,04±0,3*	2,42±0,4 1,32±0,2*
ЦИК, усл. ед.	60,4±6,5	95,6±6,1 73,5±4,1*	98,4±4,2 61,2±3,9*

В числителе приведены показатели пациентов, у которых не применяли ПА, в знаменателе — больных, у которых проводили ПА.

* — $p < 0,05-0,001$ по сравнению с величинами, полученными без применения ПА.

низма. Эффективность плазмафереза в отношении биохимических показателей в начале терапии уступает таковой для маркеров интоксикации, но при этом превосходит его влияние на выраженность клинических проявлений.

Эффективность ПА в составе комплексной гемотрансфузионной терапии в ранние периоды очевидно обусловлена механическим удалением продуктов метаболизма, токсичных веществ и т. п. из крови и внеклеточного пространства, что находит свое отражение преимущественно в биохимических показателях. Большинство клинических

и ряд биохимических параметров изменяются после выполнения нескольких сеансов ПА.

Таким образом, при определении эффективности ПА у больных с промежуточной формой β -талассемии после первых сеансов необходимо ориентироваться на маркеры интоксикации (СМ, ЦИК и ЛИИ) и в меньшей степени — на биохимические показатели. После проведения 2–3 курсов ПА показателем, характеризующим эффективность данного метода, является динамика изменений биохимических и клинических параметров.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гаврилов О.К. Геморрагические заболевания и синдромы. — М., 1980.
2. Макеева Р.Н., Журавлев В.С., Рыбакова М.Е. Гравитационный плазмаферез при парапротеинемических гемобластозах // Гравитационная хирургия крови / Под ред. О.К.Гаврилова. — М.: Медицина, 1984. — С. 123–134.

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

УДК 616.8:616.61-001.3

ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНАЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ ПИЕЛОНЕФРИТОМ

Л.Л.Гендель, А.Ш. Абу Идда, А.К.Шведов, С.И.Горелов, И.В.Поспелов, А.С.Орлова
ЦМСЧ № 122 МЗ РФ, Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская
академия, ООО «ЭФМЕД», Санкт-Петербург, Россия

EXTRACORPOREAL ANTIBACTERIAL PHARMACOTHERAPY IN COMPLEX TREATMENT IN PATIENTS WITH ACUTE PYELONEPHRITIS

L.L.Gendel, A.Sh. Abu Idda, A.K.Shvedov, S.I.Gorelov, I.V.Pospelov, A.S.Orlova
Hospital № 122, St. Petersburg State Pediatric Medical Academy, Efmed Ltd, St. Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2006 г.

Показана сравнительная эффективность применения направленного транспорта антибактериальных препаратов с использованием аутолейкоцитов в комплексном лечении больных с острым пиелонефритом. В контрольную группу вошли 108 больных, которым проводилась традиционная антибиотикотерапия. Основную группу составили 95 больных, у которых в комплекс лечения дополнительно включали операции направленного транспорта антибактериальных препаратов. У пациентов основной группы наблюдалась более ранняя положительная клинико-лабораторная динамика заболевания по сравнению с больными контрольной группы. Применение направленного транспорта антибактериальных препаратов в лечении больных с острым пиелонефритом существенно снижало риск развития гнойно-септических и инфекционно-токсических осложнений, количество хирургических вмешательств с 43% до 12% и почти в 2 раза сокращало сроки пребывания в стационаре. Направленный транспорт антибактериальных препаратов не являлся альтернативой оперативному лечению, однако позволял сократить объем и травматичность оперативных вмешательств, а в определенных случаях и избежать их.

The paper discusses the comparative assessment of the use of direct transport of the antibacterial preparations with the use of autoleukocytes in complex treatment of patients with acute pyelonephritis. The examined patients were divided in to two groups. The control group represented 108 patients receiving traditional antibacterial therapy, the main group represented 95 patients receiving direct transport of the antibacterial preparations in addition. The patients from the 2nd group had earlier positive clinical and laboratory changes of the disease in comparison with patients from control group. The use of direct transport of the antibacterial preparations in patients with acute pyelonephritis significantly decreased the risk of purulent — septic and infectious — toxic complications. The number of surgical interventions decreased from 43% to 12%. Also it reduced the average hospital stay by 2 times. The directive transport of the antibacterial preparations was not the alternative to surgical treatment, but it allowed to reduce its size and trauma, and in certain cases to avoid its.

ВВЕДЕНИЕ

Пиелонефрит — одно из самых распространенных заболеваний почек у пациентов всех возрастных групп. Частота возникновения этой патологии в последние годы увеличилась, она занимает второе место после острой респираторной вирусной инфекции [1–6]. Согласно статистике, в среднем ежегодно 1% людей в мире заболевают пиелонефритом, что составляет 33% от всей патологии почек и мочевых путей.

Острая форма первичного пиелонефрита развивается в 14% случаев, острая вторичная —

в 86%, а гнойная форма — у $\frac{1}{3}$ больных [1, 2, 4]. Наиболее опасны гнойные формы заболевания: апостематозный пиелонефрит, абсцесс и карбункул почки [7]. Они являются показанием к срочному оперативному лечению, при котором частота выполнения нефрэктомий достигает 50%, а послеоперационная летальность — 28,7% [5–7]. Тяжесть течения острого пиелонефрита усугубляется его осложнениями: у 42,1% больных возникает нарушение функциональной способности почек, у 10,3% пациентов — уросепсис с возможностью развития бактериотоксического шока, с летальностью до 80% [4, 8, 9].

Лечение всех форм острого пиелонефрита (ОП) включает в себя два этапа. Первый — восстановление адекватного оттока мочи из пораженной почки и (или) дренирование очага гнойного воспаления. Для нормализации пассажа мочи в настоящее время применяются такие эффективные и нетравматичные методы, как катеризация мочеточника, дренирование почки катетером-стентом, чрескожная пункционная нефростомия.

Второй этап лечения направлен на ликвидацию острого воспалительного процесса. Он заключается в проведении комплексной этиотропной терапии, прежде всего антибактериальной, которая назначается с учетом вида возбудителя и его чувствительности к препаратам.

Применяемая традиционная антибактериальная терапия часто не дает достаточного лечебного эффекта. Быстрое развитие воспалительного процесса, приводящее к образованию гнойных полостей в почках уже через 3–4 сут от начала ОП, делает прогноз консервативной терапии сомнительным и заставляет на ранних этапах прибегать к открытым оперативным вмешательствам [1, 4].

Для достижения достаточной концентрации антибактериального препарата в очаге воспаления в последние годы разработан новый метод экстракорпоральной антибактериальной фармакотерапии — направленный транспорт антибиотиков (НТА).

Идея использования аутолейкоцитов в качестве носителей антибактериальных химиопрепаратов для направленного транспорта последних непосредственно в очаг воспаления была высказана С.В.Лохвицким. Основанием для этого являлась способность лейкоцитов быстро и в больших количествах накапливаться в области воспаления.

Целью настоящего исследования было изучение эффективности применения направленного транспорта антибактериальных препаратов в комплексном лечении больных с острым пиелонефритом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

С 2000 по 2005 г. на отделении урологии ЦМСЧ № 122 находились 203 больных с острым пиелонефритом (74 мужчины и 129 женщин). Возраст пациентов составил от 18 до 82 лет. Больные были разделены на две группы.

В контрольную группу вошли 108 человек, которым проводилась традиционное лечение: парентеральное введение антибактериальных препаратов, инфузионная, иммуномодулирующая и дезагрегационная терапия.

Основную группу составили 95 пациентов, в комплекс лечения которых дополнительно включали операции НТА. Пациенты основной группы с момента принятия решения об усилении антибактериальной терапии получали разовую дозу препарата 1 раз в сутки методом транспорта экстракорпорально модифицированных антибиотиками аутонейтрофилов.

Основные причины развития острого пиелонефрита у обследуемых больных представлены в табл. 1.

По причинам развития и тяжести течения ОП группы больных были сопоставимы.

Лечение пациентов с острым обструктивным пиелонефритом начинали с восстановления адекватного оттока мочи из пораженной почки (стентирование мочеточника, чрескожная пункционная нефростомия, троакарная эпицистостомия).

Таблица 1

Распределение больных с острым пиелонефритом в зависимости от причины заболевания

Причина заболевания	Число больных (n=203)	%
Мочекаменная болезнь	98	48,3
Доброкачественная гиперплазия предстательной железы	23	11,3
Опухоли мочевого пузыря	12	5,9
Стриктура пиелоретерального сегмента	9	4,4
Сдавление мочеточника опухолью (рак шейки матки)	5	2,5
Солитарная киста почки	8	3,9
После оперативных вмешательств:		
аденомэктомии	7	3,4
пиелолитотомии	5	2,5
ТУР предстательной железы и мочевого пузыря	4	2
уретеролитотомии	9	4,4
уретероскопии	6	2,9
ДУВЛ	7	3,4
пластики лоханки почки при гидронефрозе	5	2,5
цистэктомии по поводу рака мочевого пузыря	5	2,5

Следующим основным условием эффективной противовоспалительной терапии был выбор антибиотика с учетом данных бактериологического исследования мочи и чувствительности выделенного возбудителя. Для стартовой эмпирической терапии у пациентов с острым пиелонефритом, особенно с гнойно-деструктивными формами заболевания, мы использовали карбопены (имипенем или меропенем), так как они обладают сверхшироким спектром антибактериального действия и высокой способностью проникать в ткани и жидкости организма.

Эрадикационная антибиотикотерапия обычно проводилась курсом длительностью от 2 до 4 недель.

Показаниями к применению экстракорпоральной фармакотерапии с НТА являлись:

- наличие инфекционного очага с умеренно выраженной эндогенной интоксикацией;
- отсутствие положительной клинико-лабораторной динамики на фоне традиционной антибактериальной химиотерапии в течение 72 ч от начала заболевания;
- клинические проявления побочных и токсических действий традиционной антибиотикотерапии;
- уросепсис с верифицированным и дренированным источником инфекции.

Противопоказаниями к НТА являлись:

- признаки кровотечения;
- не дренированный гнойный очаг инфекции.

При проведении операций НТА у больных за основу была взята стандартная техника операций лейкоцитафереза. Методика выполнения НТА включала в себя следующие этапы:

— предоперационная подготовка больных, которую проводили инфузией кристаллоидных растворов из расчета 5–6 мл/кг массы тела, с однократным внутривенным введением гепарина в дозе до 100–150 ЕД/кг массы тела;

— путем проведения аппаратного (ФК-3,5, PCS-2) или ручного плазмафереза (контейнеры типа «Гемакон», центрифуга РС-6) получали лейкоцитарную взвесь. Количество выделенных лейкоцитов составляло в среднем $5,8 \times 10^9$ (от $2,5$ до 11×10^9 , в зависимости от выраженности лейкоцитоза);

— аутолейкоциты, предварительно разбавленные 100 мл теплого 0,9% раствора натрия хлорида, облучали гелий-неоновым лазером «Тулон» с длиной волны 633 нм (площадь засветки 3 см², мощность излучения 3 мВт) в режиме перемешивания в течение 10 мин;

— в клеточную взвесь добавляли 2 мл 1% раствора АТФ и одну разовую дозу антибиотика, затем инкубировали в режиме перемешивания в течение 30 мин при температуре 37° С;

— аутоцитовзвесь реинфузировали пациенту внутривенно капельно со скоростью 60 капель в 1 мин;

— при клинико-лабораторных признаках эндогенной интоксикации эксфузированную плазму больным не возвращали, а замещали кристаллоидными растворами или свежемороженой плазмой (при низком содержании общего белка в крови).

Операции выполняли ежедневно, через 24 часа, количество сеансов от 3 до 5. Если проводилась многокомпонентная антибиотикотерапия, то другой антибиотик вводили парентерально.

По окончании операции НТА больным проводили УФО крови на аппарате ОВК 03-1, курс от 5 до 10 процедур.

Эффективность лечения оценивали по клинико-лабораторным показателям с обязательным бактериологическим исследованием мочи. Больным с отсутствием или отрицательной динамикой клинико-лабораторных показателей, в том числе и данных бактериологических анализов, производили замену антибиотика.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Чувствительность микроорганизмов, выделенных из мочи больных с острым пиелонефритом, к различным антибиотикам отражена в табл. 2.

При проведении посевов мочи на микрофлору и определении ее чувствительности к антибиотикам было выявлено, что наиболее часто возбудителями ОП являлись грамотрицательные бактерии — они высевались в 71,7% случаев: *E. coli* (30,6%), *Proteus mirabilis* (10,9%), *Klebsiella pneumonias* (9,8%), *Pseudomonas aeruginosa* (7,6%) и др.

Грамположительные микроорганизмы определялись в 28,3% случаев; высевались *Staph. aureus* (10,9%), *Staph. epidermidis* (8,6%), *Enterococcus faecalis* (5,2%) и др.

При необходимости начала эмпирической антибактериальной терапии до получения результатов лабораторного исследования применялись антибактериальные химиопрепараты широкого спектра действия (группа карбопенемов).

Изменения клинико-лабораторных данных у больных с острым пиелонефритом основной и контрольной групп до и после лечения представлены в табл. 3.

У больных основной группы была отмечена положительная динамика клинико-лабораторных данных после 2–3 операций НТА. Это выразилось в значительном снижении показателей системной воспалительной реакции: нормализации температуры тела, купировании болевых ощущений в области поясницы, уменьшении

Таблица 2

Чувствительность микроорганизмов к антибиотикам у больных с острым пиелонефритом до начала лечения

Характер микрофлоры	Количество штаммов	Чувствительность к антибиотику, %						
		цефотаксим максепим	ципринол	имипенем	аугментин	ванкомицин	рулид	амикацин
Грамотрицательная микрофлора								
<i>E. coli</i>	63	100	94	100	97	100	68	78
<i>P. mirabilis</i>	19	89	79	100	89	100	58	68
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	17	94	82	100	94	100	35	70
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	13	92	69	100	92	100	—	—
<i>Enterobacter spp.</i>	11	100	91	100	100	100	45	73
<i>Serratia spp.</i>	9	100	89	100	100	100	—	—
<i>Acinetobacter spp.</i>	6	100	100	100	100	100	67	83
<i>Citrobacter spp.</i>	4	100	75	100	100	100	50	25
Грамположительная микрофлора								
<i>Staph. aureus</i>	29	100	93	100	100	100	86	79
<i>Staph. epidermidis</i>	15	100	86	100	100	100	46	66
<i>Enterococcus faecalis</i>	9	89	67	100	89	100	55	78
<i>Staph. saprophyticus</i>	6	100	83	100	83	100	33	67
Всего	201							

проявлений эндогенной интоксикации. Достоверное снижение лейкоцитоза с $15,4 \pm 1,3$ до $8,3 \pm 0,8 \times 10^9/\text{л}$, ЛИИ с $4,3 \pm 0,9$ до $2,4 \pm 0,5^*$ усл. ед., МСМ с $0,743 \pm 0,19$ до $0,291 \pm 0,11^*$ усл. ед. наблюдалось на 3–5-е сутки от начала лечения. В день проведения операции НТА у $1/3$ пациентов около 19–20 часов отмечено повышение температуры тела в среднем на $0,5^\circ \text{C}$, иногда с ознобом, которое проходило самостоятельно, состоя-

ние 15% пациентов потребовало введения литической смеси (50% раствор анальгина и 1% раствор димедрола). Утром следующего дня температура тела у 72 (82,76%) пациентов была нормальной, у остальных больных обнаружен субфебрилитет.

Несмотря на проводимое лечение, у 12 (12,6%) больных была отмечена отрицательная динамика клинико-лабораторных данных с при-

Таблица 3

Динамика клинико-лабораторных показателей у больных с острым пиелонефритом основной (1-й) и контрольной (2-й) групп

Показатели	Группы больных	Сроки наблюдения, сутки				
		исходно	1-е	3-и	5–7-е	10–12-е
Болевые ощущения в поясничной области	1-я	+++	++	+/-	—	—
	2-я	+++	+++	++	+	+/-
Температура, °C	1-я	$38,8 \pm 0,28$	$37,4 \pm 0,16$	$37 \pm 0,20$	$36,8 \pm 0,20$	$36,7 \pm 0,20$
	2-я	$39,0 \pm 0,51$	$37,7 \pm 0,12$	$37,3 \pm 0,18$	$37,1 \pm 0,15$	$36,8 \pm 0,20$
Креатинин, ммоль/л	1-я	$0,36 \pm 0,10$	$0,14 \pm 0,09$	$0,11 \pm 0,07^*$	$0,10 \pm 0,06$	$0,10 \pm 0,05$
	2-я	$0,28 \pm 0,11$	$0,19 \pm 0,06$	$0,14 \pm 0,05$	$0,12 \pm 0,07$	$0,11 \pm 0,06$
Мочевина, ммоль/л	1-я	$19,6 \pm 1,16$	$10,0 \pm 2,33^*$	$8,1 \pm 1,30$	$8,1 \pm 1,30$	$6,4 \pm 1,2$
	2-я	$17,3 \pm 1,43$	$12,7 \pm 2,0$	$9,4 \pm 2,12^*$	$9,4 \pm 2,12$	$9,0 \pm 2,0$
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	1-я	$15,4 \pm 1,3$	$12,8 \pm 1,6$	$8,3 \pm 0,8^*$	$7,1 \pm 0,5^*$	$7,5 \pm 0,4^*$
	2-я	$16,7 \pm 1,5$	$14,4 \pm 1,7$	$12,4 \pm 1,3$	$10,8 \pm 1,0^*$	$9,6 \pm 0,7^*$
Лейкоцитарный индекс интоксикации, усл. ед.	1-я	$4,3 \pm 0,9$	$3,3 \pm 0,61$	$2,4 \pm 0,5^*$	$2,1 \pm 0,8^*$	$1,8 \pm 0,2^*$
	2-я	$5,7 \pm 1,1$	$4,6 \pm 1,4$	$3,8 \pm 0,8$	$3,2 \pm 0,6^*$	$2,8 \pm 0,4^*$
Молекулы средней молекулярной массы, усл. ед.	1-я	$0,743 \pm 0,19$	$0,461 \pm 0,15$	$0,291 \pm 0,11^*$	$0,19 \pm 0,08$	$0,15 \pm 0,07$
	2-я	$0,698 \pm 0,17$	$0,571 \pm 0,19$	$0,432 \pm 0,13$	$0,35 \pm 0,09^*$	$0,24 \pm 0,04$

Примечание: +++ — выраженные болевые ощущения; ++ — умеренные болевые ощущения; + — незначительные болевые ощущения; «-» — отсутствие болевых ощущений.

* — $p < 0,05$ по сравнению с исходными показателями.

знаками гнойного пиелонефрита. У 10 пациентов развился апостематозный пиелонефрит, множественные карбункулы почки, что привело к оперативному вмешательству: нефростомии, декапсуляции почки и рассечению карбункулов. Двум больным в связи с обширным гнойным поражением почки произведена нефрэктомия. Средний койко-день у больных основной группы составил 9,5.

Среди больных контрольной группы достоверная положительная динамика клинико-лабораторных показателей была отмечена у 65 (60,2%) пациентов, на 10–12-е сутки после начала лечения. Хирургическое лечение по поводу гнойного пиелонефрита проведено у 43 (39,8%) больных: 29 пациентам выполнены декапсуляция почки и нефростомия, 14 пациентам — нефрэктомия по поводу множественных карбункулов почки. Средний койко-день у этих больных составил 18,2.

Анализ результатов лечения больных с ОП показал, что включение операций НТА в комплексную терапию этих пациентов вызывало более выраженный клинико-лабораторный эффект, чем традиционное, парентеральное введение антибактериальных препаратов. Это объясняется тем, что с помощью направленного транспорта экстракорпорально модифицированных антибиотиками аутолейкоцитов можно добиться высокой концентрации антибактериального препарата в очаге воспаления.

Вероятно, механизм этого процесса заключается в следующем. Активированные аутолейкоциты передвигаются в кровотоке к очагу воспаления по хемотаксису [12]. Это их свойство делает возможным не только доставку препарата в зону повреждения с кровотоком, но и проникновение модифицированных антибиотиками аутолейкоцитов непосредственно в очаг в обход зон сладжа, микроциркуляторных шунтов, куда

другие носители (биополимеры, липосомы, эритроциты) попасть не могут. Лейкоциты, погибая в очаге повреждения, отдают свое содержимое вместе с поглощенным антибиотиком тканям [10, 11]. Кроме того, нельзя забывать и о реокорригирующем и дезинтоксикационном действии самих операций экстракорпоральной гемокоррекции (цитафереза, плазмафереза, УФО крови) [3, 15].

Применяемая традиционная антибактериальная терапия нередко не оказывает достаточного лечебного эффекта, так как в результате нарушений в системе микроциркуляции снижается возможность доставки препарата в очаг воспаления и достижения необходимой концентрации в нем [7, 13, 14].

ВЫВОДЫ

1. Использование экстракорпоральной антибактериальной фармакотерапии в комплексном лечении больных с острым пиелонефритом достоверно повышает эффективность антибиотикотерапии, что приводит к более выраженной положительной клинико-лабораторной динамике заболевания по сравнению с традиционными методами введения антибиотиков.

2. Применение направленного транспорта антибактериальных препаратов в лечении больных с острым пиелонефритом существенно снижает риск развития гнойно-септических и инфекционно-токсических осложнений, уменьшает количество хирургических вмешательств с 43% до 12% и почти в два раза сокращает сроки пребывания в стационаре.

3. Направленный транспорт антибактериальных препаратов не является альтернативой оперативному лечению, однако позволяет сократить объем и снизить травматичность оперативных вмешательств, а в ряде случаев и избежать их.

ЛИТЕРАТУРА

1. Калугина Г.В., Клушанцева М.С., Шехаб Л.Ф. Хронический пиелонефрит. — М.: Медицина, 1993. — 240 с.
2. Тиктинский О.Л., Калинина С.Н. Пиелонефриты. — СПб.: СПбМАПО, МедиаПресс, 1996. — 256 с.
3. Карбасова Е.Б. Влияние плазмафереза и лазерного воздействия на состояние микрофлоры мочи при хроническом пиелонефрите: Автореф. дисс.... канд. мед. наук. — Новосибирск, 1997. — 19 с.
4. Лопаткин Н.А. Руководство по урологии. — М.: Медицина, 1998. — Т. 2. — 768 с.
5. *Kunin C.* Urinary tract infections and pyelonephritis // *Cecil Textbook of Medicine / Eds.: L.Goldman, J.C.Bennett.* — 21st ed. — Philadelphia: W.B.Saunders, 1999. — P. 613–617.
6. *O'Donnell J., Gelone S., Abrutyn E.* Selecting drug regimens for urinary tract infection: current recommendations // *Infect. Med.* — 2002. — P. 14–22.
7. *Пытель Ю.А., Золотарев И.И.* Неотложная урология. — М.: Медицина, 1985. — 320 с.
8. *Синякова Л.А., Белобородов В.Б.* Эмпирическая антибактериальная терапия гнойного пиелонефрита // *Инфекции и антимикробная терапия.* — 2002. — Т. 4, № 1. — С. 24–26.
9. *Jolroff-Rubin N., Rubin R.* Urinary tract infection: significance and management // *Bull. N. Y. Acad. Med.* — 1986. — Vol. 62. — P. 131–148.

8. Лохвицкий С.В., Ержанова Ш.А., Балаболкин М.И., Сарафанова И.М. Направленный транспорт антибиотиков при лечении больных диабетической гнойной остеоартропатией // Сахарный диабет.— 1999.— № 3.— С. 1–5.
9. Лохвицкий С.В., Гуляев А.Е., Зубцов Н.В. и др. Клиническая фармакокинетика антибиотиков при введении их в клеточной массе во время плазмафереза // Здравоохранение Казахстана.— 1992.— № 8.— С. 22–24.
10. Маянский А.Н., Маянский Д.Н. Очерки о нейтрофиле и макрофаге.— Новосибирск: Наука, 1989.— 343 с.
11. Протопопова Г.М., Власов С.В., Крейнес В.М. Реинфузия клеточной массы после ее инкубации в лечении неосложненной пневмонии у детей // Эфферентная терапия.— 1998.— Т. 4, № 4.— С. 47–50.
12. Naber K.G. Optimal management of uncomplicated and complicated urinary tract infections // Adv. Clin. Exp. Med.— 1998.— Vol. 7.— P. 41–46.
13. Эфферентная терапия / Под ред. А.Л.Костюченко.— СПб., 2003.— 425 с.

Поступила в редакцию 15.03.2006 г.
Рецензент А.М.Зайчик.

УДК 615.38:616.831.8-009.17

ОБМЕННЫЙ ПЛАЗМАФЕРЕЗ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ МИАСТЕНИИ

В.Д.Косачев, Н.М.Жулев, С.Л.Бечик

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, Россия

PLASMA EXCHANGE IN COMPLEX TREATMENT OF MYASTHENIA GRAVIS

V.D.Kosachev, N.M.Zhulev, S.L.Bechik

St. Petersburg Medical Academy for Postgraduate Studies, Russia

© Коллектив авторов, 2006 г.

Представлены результаты лечения 99 больных миастенией с использованием обменного плазмафереза, которые оценивались с применением клинических, электромиографических и электронейромиографических методов исследования. Были выявлены объективные критерии положительного терапевтического эффекта обменного плазмафереза в лечении тяжелых форм миастении и кризовых состояний. Кроме того, данный метод лечения целесообразно включать в комплексную предоперационную подготовку больных миастенией.

Ninety nine patients were treated with plasma exchange. The results were analyzed by clinical assessment, electromyography, and electroneuromyography. We found objective data proving positive therapeutic effects of plasma exchange in treatment of severe myasthenia gravis and myastenic crises. This method should also be included in complex pre-operative preparation of patients with myasthenia.

ВВЕДЕНИЕ

Миастения — тяжелое нервно-мышечное заболевание с прогрессирующим течением, главным клиническим проявлением которого является патологическая утомляемость мышц, приводящая к парезам и параличам [1–3].

В генезе развития данного заболевания большое значение имеют аутоиммунные нарушения — образование аутоантител к никотиновому холинорецептору концевой пластинки мышечного волокна, в результате чего нарушается нейротрансмиссия на уровне нервно-мышечного синапса [4–6].

Анализ данных литературы, посвященной проблеме лечения миастении, свидетельствует о сложности и недостаточной эффективности существующих методов лечения. Комплексное применение современных хирургических и терапевтических методов позволяет лишь значительно улучшить состояние больных и прогноз миастении [1, 2, 5].

Отсутствие у ряда больных положительного терапевтического эффекта от выполнения тимэктомии или применения других современных комплексных лечебных мероприятий и наличие так называемых прозеринорезистентных форм миастении определяют дальнейшую разработку новых эффективных методов и поиск адекватных средств патогенетической, корригирующей

или поддерживающей терапии. Комплексные терапевтические мероприятия должны быть направлены на уменьшение количества циркулирующих в крови патологических антител и снижение их образования.

В последние годы методы эфферентной терапии становятся необходимыми компонентами лечения широкого круга острых состояний и хронических заболеваний [7–9]. Применительно к миастении активно изучается роль специфического эффекта экстракорпоральной гемокоррекции — иммунологической коррекции — и механизмов ее реализации.

Среди методов эфферентной терапии в комплексном лечении миастении важное место занимает обменный плазмаферез (ОП). В настоящей статье представлены результаты применения ОП при лечении больных с миастенией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обменный плазмаферез был проведен у 99 больных с генерализованной формой миастении в возрасте от 20 до 68 лет: 34 (34,3%) мужчин и 65 (65,7%) женщин. Средний возраст пациентов составил 46,8 года. Продолжительность заболевания у 42 (42,4%) больных была от 1 года до 10 лет, у 57 (57,6%) пациентов — от 10 до 23 лет. Тяжелая форма миастении наблюдалась у 81 (81,8%) пациента, средняя степень тяжести — у 18 (18,2%). На-

рушение жизненно важных функций (дыхания) было отмечено у 24 (24,2%) пациентов, из них у 11 (11,1%) развился миастенический криз.

Все больные получали достаточно интенсивную антихолинэстеразную терапию (от 12 до 16 стандартных доз), однако с ее помощью не представлялось возможным достичь стадии компенсации заболевания. В связи с высокой активностью миастенического процесса и относительной резистентностью к антихолинэстеразным препаратам (АХЭП) больным данной группы был назначен ОП. Курс лечения состоял в среднем из 4–5 сеансов плазмафереза с интервалом в 2–3 дня. Общий объем плазмоэкспузии составлял 2,0–3,0 объема циркулирующей плазмы. Потеря плазмы возмещалась изотоническим раствором натрия хлорида и донорской плазмой.

Лечебный эффект ОП оценивали по выраженности регресса миастенических симптомов и степени снижения стандартных доз АХЭП. Использовались следующие критерии:

1) полная компенсация — исчезновение всех миастенических симптомов с отменой АХЭП или снижением их доз на 70–80%;

2) значительная компенсация — исчезновение большинства миастенических симптомов со значительным улучшением состояния больного и снижением стандартных доз АХЭП в среднем на 50%;

3) умеренная компенсация — все миастенические симптомы сохраняются, но степень их выраженности заметно уменьшается, умеренно улучшается состояние больного, дозы АХЭП снижаются в среднем на 30%;

4) отсутствие компенсации — регресса миастенических симптомов не наблюдается, дозы АХЭП остаются прежними.

Для оценки эффективности ОП в лечении больных с миастенией использовали электромиографический метод исследования. Регистрировалась биоэлектрическая активность дельтовидной мышцы с помощью накожных электродов при первом сокращении и после физической нагрузки (20 сокращений). Данные исследования выполнялись до и после проведения курса ОП.

Кроме того, проводили ритмическую стимуляцию локтевого нерва супрамаксимальными стимулами (в точке проекции его на уровне локтевого сустава) для определения степени изменения М-ответа с мышцы-гипотенара. Стимуляция нерва осуществлялась в течение 2–3 секунд с частотой 3 импульса в секунду и определялась глубина декремента — степень снижения амплитуды пятого М-ответа по отношению к первому, которая выражается в процентах. Декремент амплитуды, превышающий 10,0%, рассматривался как нарушение нервно-мышечной передачи

и наличие положительной пробы на патологическую мышечную утомляемость.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

После проведенного курса ОП полная компенсация миастенических симптомов была отмечена у 14 (14,1%) больных, значительная — у 35 (35,4%), умеренная — у 41 (41,4%) пациентов; у 9 (9,1%) больных положительного терапевтического эффекта не было получено.

Следует отметить, что полная компенсация миастенических симптомов отмечалась у 8 больных со средней степенью тяжести заболевания и у 6 пациентов с тяжелой миастенией. Доза АХЭП была снижена на 71,4%. Длительность заболевания у данных больных не превышала 5 лет.

Значительная и умеренно выраженная компенсация симптомов отмечалась у 76 (76,8%) человек, длительность заболевания у большинства (71,7%) пациентов была до 10 лет. Состояние больных данной группы позволило снизить точную дозу АХЭП на 42,8%.

Следует также отметить, что у всех больных купировались миастенические кризы, у 21 (87,5%) пациента практически полностью исчезли дыхательные расстройства, и лишь у 3 больных с тяжелой формой миастении отмечалось умеренное нарушение дыхания.

Отсутствовал положительный эффект от проводимой терапии у 9 человек с тяжелой генерализованной формой заболевания и выраженным поражением бульбарной группы мышц. Длительность заболевания у них составила 15 и более лет.

Положительный терапевтический эффект в результате проведения ОП у 31 (31,3%) больного наступил уже после первой процедуры. Пациенты отмечали некоторое нарастание мышечной силы, улучшение дыхания, жевания и глотания. После второго и третьего сеансов ОП положительная динамика симптомов миастении приобретала более отчетливый характер. Уменьшалась степень выраженности птоза и диплопии (реже отмечалось полное их исчезновение), нарастала сила во всех группах скелетных мышц, восстанавливалась или значительно улучшалась функция дыхания. Максимальный клинический эффект в большинстве случаев отмечался после 5–6 сеансов ОП.

Для более объективной оценки эффективности ОП в лечении больных с миастенией использовали электромиографические (ЭМГ) показатели — динамику величины амплитуды биоэлектрической активности мышц — и электронейромиографические (ЭНМГ) показатели — глубину декремента. Нами были обследованы 86 больных с генерализованной формой миастении: 57 (66,3%) человек с тяжелой степенью и 29 (33,7%)

пациентов со средней степенью тяжести заболевания (табл. 1).

($p < 0,001$), а у пациентов со средней степенью — до $14,5 \pm 1,4\%$ ($p < 0,001$).

Таблица 1

Сравнительная оценка электромиографических и электронейромиографических показателей у больных с миастенией до и после проведения обменного плазмафереза ($M \pm m$)

Срок обследования	Величина суммарной амплитуды ЭМГ, мкВ				Глубина декремента, %	
	тяжелая степень (n=57)		средняя степень (n=29)		тяжелая степень (n=57)	средняя степень (n=29)
	после 1-го сокращения	после 20-го сокращения	после 1-го сокращения	после 20-го сокращения	после 5-го стимула	после 5-го стимула
До ОП	552,4±39	439,5±40	601,2±49	453,3±52	25,1±1,1	23,4±1,3
После ОП	948,7±41	727,0±42	1099,6±41	794,8±48	16,2±1,3	14,5±1,4
p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Из табл. 1 следует, что у всех обследованных выявлено выраженное снижение амплитуды биоэлектрической активности суммарной ЭМГ после физической нагрузки с $552,4 \pm 39$ мкВ до $439,5 \pm 40$ мкВ у больных с тяжелой степенью и с $601,2 \pm 49$ мкВ до $453,3 \pm 52$ мкВ у пациентов со средней степенью тяжести.

При ритмической стимуляции глубина декремента у больных с тяжелой степенью миастении составила $25,1 \pm 1,1\%$, у пациентов со средней степенью — $23,4 \pm 1,3\%$. В контрольной группе,

Следовательно, полученные данные ЭМГ и ЭНМГ объективно и достоверно указывают на уменьшение синаптического блока после проведения курса лечения (5–6 сеансов) ОП.

Нами был выполнен анализ продолжительности положительного терапевтического действия после проведенного курса ОП, который состоял из 5–6 сеансов. Оценивались показатели ЭМГ и ЭНМГ и клиническое состояние больных, выражающиеся в динамике миастенических симптомов (табл. 2).

Таблица 2

Показатели электромиографических и электронейромиографических исследований у больных с миастенией в зависимости от сроков проведения обменного плазмафереза ($M \pm m$)

Сроки проведения курса ОП	Величина суммарной амплитуды ЭМГ при первом сокращении (мкВ) (n=54)		p	Глубина декремента, % (n=54)	p
	абс. число	%			
До лечения	556,4±32			25,9±0,9	
2 месяца	1029,9±55	54,0	<0,001	16,2±1,2	<0,001
4 месяца	737,6±34	24,6	<0,01	20,8±1,0	<0,01
6 месяцев	626,8±28	11,2	<0,05	23,0±1,1	<0,05
8 месяцев	599,5±31	7,2	>0,05	25,0±0,9	>0,05
10 месяцев	558,5±36	0,3	>0,05	25,5±1,0	>0,05

состоявшей из 40 человек, глубина декремента была $7,4 \pm 0,9\%$.

После проведенного курса ОП все ЭМГ показатели у больных с миастенией значительно улучшились. У больных с тяжелой степенью миастении исходная суммарная амплитуда ЭМГ увеличилась до $948,7 \pm 41$ мкВ ($p < 0,001$), а у пациентов со средней степенью тяжести — до $1099,6 \pm 41$ мкВ ($p < 0,001$). После физической нагрузки (20 сокращений) амплитуда суммарной ЭМГ также достоверно возросла по сравнению с первоначальными величинами: у больных с тяжелой степенью миастении до $727,0 \pm 42$ мкВ ($p < 0,001$), а у пациентов со средней степенью — до $794,8 \pm 48$ мкВ ($p < 0,001$). При ритмической стимуляции глубина декремента уменьшилась у больных с тяжелой степенью до $16,2 \pm 1,3\%$

Из табл. 2 следует, что продолжительность положительного клинического эффекта после проведенного курса ОП в среднем составляет 6–8 мес. Значительное улучшение отмечалось после 2 мес проведения ОП. Суммарная амплитуда ЭМГ увеличилась на 54,0% и составила $1029,9 \pm 55$ мкВ, а глубина декремента снизилась с $25,9 \pm 0,9\%$ до $16,2 \pm 1,2\%$. После 2 мес амплитуда ЭМГ начала медленно снижаться, а глубина декремента — нарастать. Так, например, после 4 мес суммарная амплитуда ЭМГ снизилась до $737,6 \pm 34$ мкВ и превышала исходную (до лечения ОП) уже на 24,6%, а глубина декремента уменьшилась до $20,8 \pm 1,0\%$. В последующем амплитуда ЭМГ продолжала медленно снижаться, а величина декремента — нарастать, т. е. все ЭМГ- и ЭНМГ-показатели

приближались к исходным. После 8 мес проведения ОП данные показатели были уже недостоверны ($p > 0,05$).

Клиническое состояние больных коррелировало с динамикой ЭМГ-исследования, а после 8 мес у большинства пациентов регресс миастенических симптомов практически не наблюдался. У 2 (3,5%) больных со средней степенью тяжести, генерализованной формой миастении положительный эффект по данным ЭМГ и клинических исследований сохранялся до 10 мес.

ВЫВОДЫ

1. Проведенные исследования свидетельствуют о положительном эффекте обменного плазмафереза в лечении больных с миастенией. Преимуществом данного метода является его корот-

кий латентный период, что позволяет использовать его у больных в тяжелом состоянии, купировать миастенические кризы, включать обменный плазмаферез в комплексную предоперационную подготовку. Максимальный положительный клинический эффект в большинстве случаев отмечался после проведения 5–6 сеансов обменного плазмафереза.

2. Продолжительность положительного клинического эффекта после проведения курса обменного плазмафереза (5–6 сеансов) составляет 6–8 мес. Наиболее выраженное клиническое улучшение отмечалось после 2 мес проведения обменного плазмафереза. Данный метод лечения миастении не следует противопоставлять другим современным адекватным терапевтическим мероприятиям, а необходимо использовать в комплексе с ними.

ЛИТЕРАТУРА

1. Жулев Н.М., Лобзин В.С., Дементьева Л.Н. Миастения у детей и подростков.— СПб.: СПбМАПО, 1999.— 210 с.
2. Кузин М.И., Гехт Б.М. Миастения.— М.: Медицина, 1996.— 224 с.
3. Лайсек Р.П., Барчи Р.Л. Миастения.— М.: Медицина, 1984.— 270 с.
4. Гехт Б.М. Терапевтическая и клиническая электромиография.— Л.: Наука, 1990.— 228 с.
5. Лобзин В.С., Полякова Л.А., Федотова Т.А. Диагностика, патогенез и лечение миастении при опухолях вилочковой железы // Сов. мед.— 1988.— № 12.— С. 79–82.
6. Серов В.В., Заратьянц О.В. Аутоиммунизация: новые факты, спорные вопросы, перспективы изучения // Тер. арх.— 1991.— № 6.— С. 4–11.
7. Беляков Н.А., Гуревич К.Я., Гольдфарб Ю.С. и др. Подготовка и проведение эфферентных методов лечения: Метод. пособие для врачей.— СПб.: Ренкор, 1998.— 84 с.
8. Беляков Н.А., Соломенников А.В., Журавлева И.Н. и др. Энтеросорбция — механизмы лечебного действия // Эфферентная терапия.— 1997.— Т. 3, № 2.— С. 20–26.
9. Беляков Н.А., Гуревич К.Я., Костюченко А.Л. Концепция экстракорпоральной гемокоррекции // Эфферентная терапия.— 1997.— Т. 3, № 4.— С. 3–6.

Поступила в редакцию 27.03.2006 г.
Рецензент Н.А.Беляков.

УДК 612.172.1:616-005:611.97/98

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ КИСЛОРОДНОГО ГОМЕОСТАЗА И ПРООКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ РАЗВИТИИ СИНДРОМА ОСТРОЙ ИШЕМИИ И РЕПЕРФУЗИИ КОНЕЧНОСТИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Х.И.-Х.М.Лайпанов, Э.А.Петросян, В.И.Сергиенко, А.К.Мартынов

Краевой онкологический диспансер, г. Ставрополь;

Кубанская государственная медицинская академия, г. Краснодар;

Московский государственный университет им.М.В.Ломоносова, Россия

EVALUATION OF OXYGEN HOMEOSTASIS AND PEROXIDATION IN EXPERIMENTAL ACUTE ISCHEMIA AND REPERFUSION OF EXTREMITIES

Kh.-I.-Kh.M.Laipanov, E.A.Petrosyan, V.I.Sergienko, A.K.Martynov

Regional Oncology Out-patient Clinic, Stavropol; Kuban State Medical Academy, Krasnodar;

Moscow State University named after M.V.Lomonosov, Russia

© Коллектив авторов, 2006 г.

На 44 половозрелых беспородных собаках-самцах показано, что развитие острой 4-часовой ишемии задней конечности сопровождается снижением pO_2 в мышечной ткани, прогрессирующим от бедра к голени, и увеличением концентрации всех продуктов перекисного окисления липидов плазмы крови и эритроцитов. Последующая реперфузия не ведет к восстановлению нарушенного метаболизма, необходимо использование дополнительных методов воздействия на нарушенный метаболический статус.

Forty four wild-type male dogs were included in the study. Acute 4-hour ischemia of a low extremity caused reduction in pO_2 in muscular tissue, progressive from hip to ankle, with increasing concentration of all lipid peroxidation products in plasma and red blood cells. Subsequent reperfusion does not lead to normalization of altered metabolism, therefore additional measures are required to improve the metabolic changes.

Повреждения типа ишемии — реперфузии представляют собой одну из наиболее серьезных проблем сосудистой хирургии после реконструктивных операций по поводу хронической критической ишемии нижних конечностей или их острой ишемии [1, 2]. При синдроме острой ишемии — реперфузии конечностей на фоне острой непроходимости бифуркации аорты и магистральных сосудов летальность колеблется в пределах 10,2–49% [3, 4].

Главными факторами развития ишемического повреждения являются быстрое снижение напряжения кислорода в тканях, прогрессирующее истощение энергетических ресурсов в виде АТФ. В результате быстро нарастающего энергетического дефицита происходит усиление образования свободных радикалов кислорода и повышается доступность клеточных структур для окисления этими радикалами в связи с нарушением внутримембранных связей между белковым и липидным компонентами [5].

Целью работы явилось изучение кислородного гомеостаза и состояния прооксидантной системы при развитии синдрома острой ишемии — реперфузии конечности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на 44 половозрелых беспородных собаках-самцах с массой тела 15–18 кг с моделью острой ишемии — реперфузии задней конечности.

Модель синдрома острой ишемии — реперфузии создавали по методу В.Д.Пасечникова и соавт. (1996) [6], путем наложения турникета на выделенный сосудистый пучок экспериментальной конечности проксимальнее отхождения глубокой артерии бедра до пальпаторной констатации отсутствия периферической пульсации на конечностях в дистальном направлении от места наложения турникета. Реперфузию экспериментальной конечности проводили через 4 ч посредством снятия турникета.

Парциальное напряжение кислорода (pO_2 , мм рт. ст.) определяли в скелетных мышцах бедра и голени ишемизированной конечности методом игольчатой полярографии с помощью микроэлектрода типа «Clark». Измерения проводили у животных в условиях фиксации и наркоза, каждые 15 мин в течение 4 ч ишемии и 3 ч реперфузии.

Для оценки процессов пероксидации липидов определяли первичные: ИДС и диеновые конъюгаты (ДК); вторичные: (ТК), (ОДК), малоновый диальдегид (МДА) и конечные продукты ПОЛ — шиффовы основания (ШО) в плазме крови и эритроцитах по В.С.Камышникову (2000) [7] у животных в условиях фиксации и наркоза, через 4 ч ишемии и 3 ч реперфузии.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У животных в условиях фиксации и наркоза физиологическое состояние кровотока в скелетных мышцах бедра и голени характеризовалось практически идентичными количественными значениями pO_2 . Так, в мышцах бедра количественные показатели pO_2 составили в среднем $46,7 \pm 2,3$ мм рт. ст., а в мышцах голени — $47,5 \pm 2,6$ мм рт. ст., при этом различия между представленными показателями были незначительны ($p > 0,05$).

При моделировании острой ишемии уже через 15 мин после прекращения магистрального кровотока в задней конечности у экспериментальных животных регистрировалось достоверное снижение pO_2 , которое продолжалось в течение всего периода 4-часовой ишемии, при этом pO_2 в мышцах бедра снизилось до $19,1 \pm 1,2$ мм рт. ст., а в мышцах голени — до $11,2 \pm 0,9$ мм рт. ст. (рис. 1).

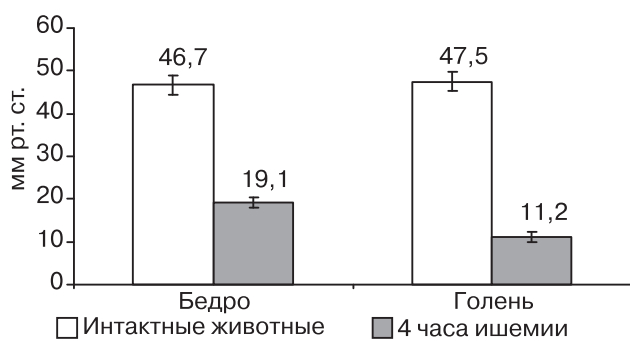


Рис. 1. Сравнительная динамика изменения pO_2 в скелетных мышцах бедра и голени при острой ишемии конечности.

Необходимо отметить, что в мышцах голени уменьшение pO_2 оказалось более выраженным, чем в мышцах бедра, причем данные различия были статистически достоверны ($p < 0,01$), что свидетельствует о более значительных ишемиче-

ских процессах в мышцах голени в условиях острой прекращения магистрального кровотока.

Восстановление кровотока в конечности, подвергшейся острой ишемии, уже с первых минут приводило к выраженной гиперемии, пульсации артерии и увеличению pO_2 в скелетных мышцах бедра и голени. К 3-му часу после начала реперфузии средние показатели pO_2 в мышцах бедра составили $22,4$ мм рт. ст., а в мышцах голени — $32,8$ мм рт. ст. против $46,7 \pm 2,3$ мм рт. ст. и $47,5 \pm 2,6$ мм рт. ст. у животных в условиях фиксации и наркоза соответственно ($p < 0,001$) (рис. 2).

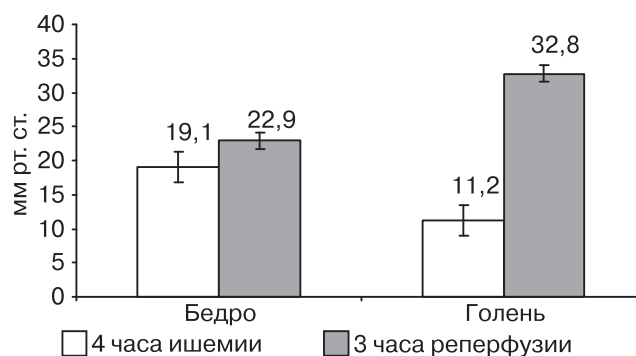


Рис. 2. Сравнительная динамика изменений pO_2 в скелетных мышцах бедра и голени при острой ишемии и реперфузии конечности.

Несмотря на объективные признаки улучшения кровоснабжения скелетных мышц в пост-ишемизированной конечности при восстановлении кровотока, показатели pO_2 у животных после реперфузии были достоверно ниже показателей в группе в условиях фиксации и наркоза (рис. 3).

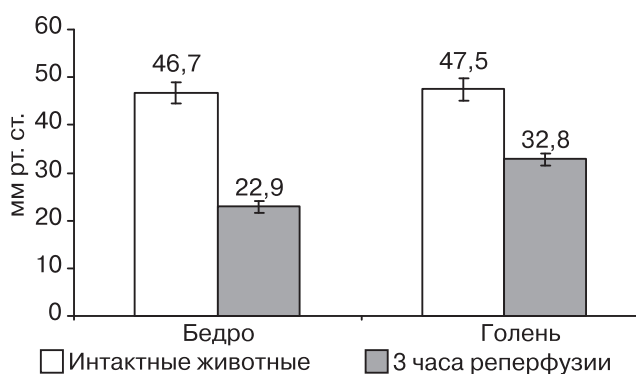


Рис. 3. Сравнительная динамика изменений pO_2 в скелетных мышцах бедра и голени после окончания реперфузии конечности.

Интересно отметить, что в мышцах голени процесс восстановления насыщения кислородом оказался более выраженным, чем в мышцах бедра (указанные различия были высокодостоверны, $p > 0,001$).

Таким образом, результаты моделирования синдрома ишемии — реперфузии конечности

свидетельствуют о том, что при нарушении магистрального кровообращения происходит снижение pO_2 в мышечной ткани, которое прогрессирует по мере удаления от места наложения турникета, т. е. по направлению от бедра к голени. В то же время более высокие показатели pO_2 в мышцах голени, выявленные при восстановлении магистрального кровотока, позволяют предположить, что процессы реоксигенации в реперфузионную фазу протекают более интенсивно именно в мышцах этой области конечности, что, вероятно, связано с меньшей мышечной массой.

Несоответствие показателей pO_2 в мышечной ткани животных в условиях фиксации и наркоза и в группе после 3-часовой реперфузии конечности, с одной стороны, по-видимому, указывает на развитие синдрома «slow reflow» (медленного восстановления кровотока) в период реституции кровотока, который, возможно, отражает значительные нарушения микроциркуляции.

С другой стороны, причиной развития синдрома «slow reflow» могли быть системные нарушения сосудистой системы, инициированные ишемическим — реперфузионным повреждением скелетной мышцы и вторично (по принципу рикошета) вызвавшие утяжеление микроциркуляции в мышцах постишемизированной и реперфузированной конечности.

Известно, что свободные радикалы играют важную роль при многих физиологических и патологических состояниях [8–10], и процессы СРО могут протекать даже при очень низких значениях pO_2 в тканях [11].

Необходимо отметить, что при 4-часовой ишемии у животных всех групп отмечено достоверное возрастание концентрации лишь первичных продуктов ПОЛ в плазме крови, в то время как при последующей 3-часовой реперфузии происходит достоверное увеличение содержания всех продуктов ПОЛ в 2–3 раза по сравнению с животными в условиях фиксации и наркоза.

Полученные данные согласуются с представлениями о том, что, несмотря на резкую интенсификацию процессов ПОЛ в мышцах конечности при ее ишемии [12], отсутствие достаточного оттока крови от поврежденного органа в той или иной мере способствует задержке токсичных продуктов в мышечной ткани. Повышение концентрации продуктов ПОЛ в плазме крови, по-видимому, является следствием воздействия стрессорного фактора, при восстановлении кровотока в конечности восстанавливаются и гуморальные связи с организмом, что приводит к резкому повышению содержания всех продуктов ПОЛ в плазме крови.

Известно, что процессы ПОЛ являются одним из наиболее сильных модификаторов мембран. Влияние этих процессов на липидные компоненты мембран приводит к увеличению пассивной проницаемости и изменению физико-химических свойств липидного бислоя, что ведет к «разрыхлению» его гидрофобной области, делая липиды более доступными для фосфолипаз, а белки — для протеаз [13].

Динамика изменения концентрации первичных, вторичных и конечных продуктов ПОЛ

Таблица 1

Сравнительная динамика изменения концентрации продуктов перекисного окисления липидов плазмы крови при развитии синдрома острой ишемии — реперфузии конечности

Группы	Продукты ПОЛ					
	ИДС	ДК	ТК	ОДК	МДА	ШО
Животные в условиях фиксации и наркоза	4,93±0,11	3,35±0,29	1,91±0,11	1,83±0,07	2,89±0,03	0,84±0,05
Животные с 4-часовой ишемией	5,27±0,13*	4,09±0,21*	2,31±0,16*	2,09±0,14	2,91±0,06	0,79±0,11
Животные с 3-часовой реперфузией	11,93±0,21* **	9,40±1,15* **	6,98±2,1* **	7,13±0,22* **	9,70±0,14* **	3,14±0,09* **

Примечание. Здесь и в табл. 2: * — $p < 0,05$ по сравнению с показателями интактных животных; ** — $p < 0,05$ по сравнению с показателями животных с 4-часовой ишемией.

Пояснения в тексте.

Как видно из табл. 1, содержание всех продуктов ПОЛ в плазме крови при развитии синдрома острой ишемии — реперфузии конечности возросло. При этом динамика изменений имела двухфазный характер: вначале происходило равномерное увеличение количества продуктов ПОЛ в плазме крови в течение 4 ч острой ишемии конечности, а затем этот показатель резко повышался после 3-часовой реперфузии.

эритроцитов при развитии синдрома ишемии — реперфузии конечности была аналогична описанной выше (табл. 2).

При этом обращает на себя внимание, что к 3-му часу реперфузии содержание продуктов ПОЛ в плазме крови в несколько раз превышает их концентрацию в эритроцитах. Указанный факт свидетельствует о том, что увеличение содержания продуктов ПОЛ, скорее всего, связано

Таблица 2

Динамика изменения концентрации продуктов перекисного окисления липидов эритроцитов при развитии синдрома острой ишемии — реперфузии конечности

Группы	Продукты ПОЛ					
	ИДС	ДК	ТК	ОДК	МДА	ШО
Животные в условиях фиксации и наркоза	5,48±0,23	4,29±0,59	3,33±0,17	3,48±0,21	11,63±0,28	6,12±0,28
Животные с 4-часовой ишемией	5,96±0,34	5,01±0,64	3,71±0,32	4,09±0,34	12,50±0,33	6,15±0,09
Животные с 3-часовой реперфузией	7,45±0,59**	6,20±0,61*	4,44±0,34**	4,83±0,64*	14,06±0,33* **	7,20±0,38*

Пояснения в тексте.

с их вымыванием из мышц ишемизированной конечности во время реперфузии, чем с интенсификацией процессов ПОЛ в мембранах форменных элементов крови.

«Окислительный взрыв», который сопровождает реперфузию, может непосредственно повреждать эндотелиальные и гладкомышечные клетки сосудов, приводя к увеличению капиллярной проницаемости и изменениям сосудистого сопротивления, что, вероятно, ведет к вы-

бросу вазоконстрикторных метаболитов и развитию синдрома «slow reflow».

Таким образом, помимо хирургического устранения причины ишемии, необходимо применение дополнительных методов воздействия на нарушенный метаболический статус. Одним из таких подходов является удаление из системного кровотока метаболитов, способствующих развитию феномена «slow reflow», с использованием методов экстракорпоральной детоксикации организма.

ЛИТЕРАТУРА

1. Комаров А.Л., Панченко Е.Л., Деев А.Д. и др. Течение перемежающейся хромоты и прогноз больных атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей // *Ангиология и сосудистая хирургия.*— 2000.— № 2.— С. 9—18.
2. Гтишин Н.Н., Козловский А.А., Кокошко Ю.И. Этиология, патогенез, классификация и хирургическое лечение синдрома диабетической стопы // *Хирургия.*— 2003.— № 4.— С. 42—46.
3. Лазаренко В.А., Симоненков А.П., Лазарев Е.В. Лечение критической ишемии нижних конечностей с использованием серотонина // *Ангиология и сосудистая хирургия.*— 2003.— № 2.— С. 26—29.
4. Abbot W.M. When should prosthetic grafts be used and can vein cuffs or other adjuncts improve patency? // *Ангиология и сосудистая хирургия.*— 2000.— № 2.— С. 75—80.
5. Курпатовский В.И., Казаченко А.В., Яненко Э.К. Резистентность почки к ишемическому повреждению и клеточные механизмы адаптации // *Урология.*— 2004.— № 2.— С. 72—77.
6. Пасечников В.Д., Тацкий Ю.П., Ивашкин В.Т. и др. Оценка эффективности гемосорбции при реперфузионных повреждениях печени // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол.*— 1996.— № 3.— С. 66—69.
7. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике.— Минск: Беларусь, 2000.— Т. 1.— 495 с.
8. Галунска Б., Паскалев Д., Янкова Т., Чанкова П. Двумликий Янус биохимии: мочева кислота — оксидант или антиоксидант? // *Нефрология.*— 2004.— № 4.— С. 25—31.
9. Рытикова О. С., Брюханов В.М., Зверев Я.Ф., Госсен И.Е. Роль перекисного окисления липидов в патогенезе непродолжительной ишемии почки в эксперименте // *Нефрология.*— 2004.— № 4.— С. 115—116.
10. Droge W. Free Radicals in the Physiological Control of Cell Function // *Physiol Rev.*— 2002.— Vol. 82.— P. 47—95.
11. Биленко М.В. Ишемические и реперфузионные повреждения органов.— М.: Медицина, 1989.— 368 с.
12. Bilenko M.V. Free Radical Mechanisms of Ischemic and Reperfusion Injuries to Various Organs: Monographia.— N.-Y.: Nova Science Publishers, Inc., 2000.
13. Kagan V., Savov V.M., Serbinova E.A. // *Acta Physiol. Pharmacol. Bulg.*— 1984.— Vol. 10, № 2.— P. 73—89.

Поступила в редакцию 13.02.2006 г.
Рецензент А.М.Зайчик.

УДК 54:591.112:616.13:611.98

ТВЕРДОФАЗНАЯ КОНТАКТНАЯ ГЕМОМОДУЛЯЦИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ОБЛИТЕРИРУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ АРТЕРИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

*С.И.Кузнецов, С.П.Нохрин, Н.В.Буркова, И.В.Крецер, Ю.А.Эйсмонт, С.Ф.Багненко,
А.А.Курьгин, В.А.Киселев, Б.И.Джурко, В.В.Сорока, Л.А.Кузнецова,
О.Б.Арискина, С.В.Яковлев, А.Ю.Ларионов*
Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им.проф.И.И.Джанелидзе, Россия

SOLID-PHASE CONTACT HEMOMODULATION IN COMPLEX TREATMENT OF OBLITERATING DISEASES OF LOW EXTREMITIES

*S.I.Kuznetsov, S.P.Nokhrin, N.V.Burkova, I.V.Kretzer, Yu.A.Eismont, S.F.Bagnenko, A.A.Kurygin,
V.A.Kiselev, B.I.Dzhurko, V.V.Soroka, L.A.Kuznetsova, O.B.Ariskina, S.V.Yakovlev, A.Yu.Larionov*
St.Petersburg Scientific-Research Institute of Emergency Medicine named after I.I.Dzhanelidze,
Russia

© Коллектив авторов, 2006 г.

Разработан метод целевой малообъемной гемоперфузии. Его использование для лечения 18 больных с хронической критической ишемией нижних конечностей приводило к улучшению кровоснабжения тканей и усилению биоцидного потенциала нейтрофильных лейкоцитов без увеличения степени выраженности процессов перекисного окисления. Положительный терапевтический эффект сохранялся в отдаленные сроки после лечения.

The method for treatment of patients with critical ischemia of the lower limbs, namely method of minivolume directed haemoperfusion, was elaborated. It has been shown that use of this method in 18 patients provided good results. We have shown the significant improvement of the tissue blood supply, so as the rise of neutrophile biocycle capacity, whereas the activation of peroxidation processes has not been observed. The positive effect has been supported in long-terms after treatment.

ВВЕДЕНИЕ

Атеросклероз и другие облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей встречаются у 3–4% населения развитых стран мира [1]. Среди этой категории больных пациенты с критической ишемией конечностей составляют 40–65%, из них 85% — больные пожилого возраста [2, 3]. Именно у пациентов этой возрастной группы облитерирующий атеросклероз часто ведет к развитию гангрены конечности. Даже в специализированных ангиохирургических центрах количество ампутаций конечностей составляет от 10% до 30%, а летальность достигает 15–40% и более [4].

При лечении больных в стадии критической ишемии оптимальной принято считать адекватно проведенную реконструкцию пораженного сегмента артерии [5–7]. Однако не всегда удается выполнить максимальную реваскуляризирующую операцию. Подобная ситуация часто возникает при поражении дистальных отделов артериального русла [8, 9] либо при тяжелой сопутству-

ющей патологии. У больных с III–IV степенью ишемии нижних конечностей (по классификации Фонтена — Покровского) отдаленные положительные результаты после простой реваскуляризации составляют не более 25%. Консервативная терапия в этой стадии заболевания также малоэффективна [9]. Лишь у 12–30% больных с критической ишемией удается избежать высокой ампутации конечности.

На основе результатов работ, проведенных физиологами и хирургами, были разработаны нестандартные варианты улучшения кровоснабжения ишемизированной конечности (непрямая реваскуляризация) [10–12]. Целью данных операций является стимуляция коллатерального кровотока. Однако во многих случаях эти методы недостаточно эффективны. При их использовании возможны ранние рецидивы ишемии конечности [13].

Лечение пациентов с хронической критической ишемией нижних конечностей является сложной и до конца не решенной проблемой и требует дальнейшего изучения и проведения

значительного объема работы в этом направлении.

Целью настоящего исследования являлась разработка способа немедикаментозного консервативного лечения больных с хронической критической ишемией нижних конечностей с нереконструктабельным сосудистым руслом и тяжелой сопутствующей патологией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для лечения 18 пациентов с окклюзирующими заболеваниями артерий нижних конечностей (14 человек с облитерирующим атеросклерозом и 4 больных с эндартериитом) в стадии критической ишемии применялся метод целевой малообъемной гемоперфузии (ЦМОГ). У 17 человек диагностирована ишемия IV степени, у одного — III степени (по Фонтену — Покровскому). Возраст пациентов — от 34 до 76 лет. Все больные имели тяжелую сопутствующую патологию: ИБС, гипертоническую болезнь; 6 пациентов страдали сахарным диабетом.

Контрольную группу составили 16 больных, сопоставимых по возрасту, диагнозу, степени ишемии и проводимому курсу стандартного лечения, которым процедуру ЦМОГ не проводили.

Для проведения ЦМОГ пунктировали бедренную артерию на пораженной конечности. Кровь в объеме 50 мл медленно забирали в гемоконтактную колонку, заполненную гемосорбционным препаратом (уголь СКТ-6А-ВЧ), и возвращали в кровоток. Время проведения эксфузии-инфузии составляло 3–5 мин. В результате кровь дважды проходила через уголь, активировалась, и, благодаря внутриартериальному введению, ее активные элементы попадали непосредственно в очаг поражения. Курс лечения состоял из 3–4 процедур, проводимых с интервалом в 2–4 дня. Перед каждой процедурой ЦМОГ выполняли исследование артериальной и венозной крови из бедренных сосудов пораженной конечности. В полученных пробах определяли:

1) количество полиморфно-ядерных лейкоцитов и мононуклеаров;

2) люминолзависимую хемилюминесценцию (ХЛ) цельной крови в спонтанном и индуцированном режимах на люминометре 1251 ВЮ-ORBIT (Финляндия) и выводили индекс ХЛ, отражающий индивидуальную активность клетки;

3) флуоресценцию плазмы крови, свидетельствующую о процессах перекисного окисления, с использованием флуориметра «СТЭМ» (Россия).

Для объективной оценки эффекта терапии проводили доплерографию с последующим расчетом лодыжечно-плечевого индекса, а также

измеряли температуру кожи в различных точках перфузируемой и интактной нижних конечностей. Температуру регистрировали в 5 точках на каждой ноге до выполнения ЦМОГ и на 10-й, 20-й и 30-й минутах после ее окончания.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Опыт применения целевой малообъемной гемоперфузии для лечения пациентов с окклюзирующими заболеваниями артерий нижних конечностей в стадии критической ишемии показал, что данная процедура дает четкий терапевтический эффект. В результате лечения отмечено стихание болей в покое у всех 18 пациентов. Кроме того, наблюдали уменьшение выраженности воспалительного отека голени и стопы, ограничение очагов некроза, отторжение некротических масс и эпителизацию ишемических язв на стопе. У 7 больных отмечено увеличение дистанции безболевого ходьбы до 200 метров.

Можно предположить, что такой терапевтический эффект обусловлен в первую очередь улучшением микроциркуляции в пораженной конечности. Об улучшении кровоснабжения свидетельствуют данные, полученные при доплерографии артерий нижних конечностей. Лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ) определяли у 11 больных, из которых у 8 (73%) отмечено его увеличение и у 3 пациентов он остался неизменным. Известно, что улучшение кровоснабжения тканей сопровождается изменениями метаболизма и повышением температуры кожи. У всех пациентов отмечалось повышение температуры кожи пораженной конечности после инфузии активированной аутокрови. Результаты термометрии представлены на рис. 1.

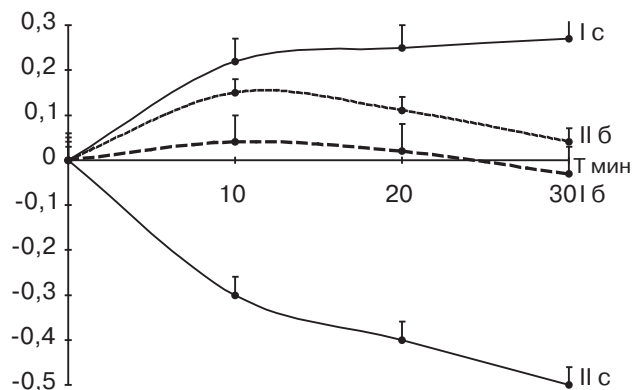


Рис. 1. Динамика изменений температуры нижних конечностей после инфузии аутокрови:

I — перфузируемая конечность; II — интактная конечность; с — стопа; б — бедро.

Наиболее выраженные изменения выявлялись при анализе разности температур на бедре и стопе пораженной и интактной конечностей.

До начала процедуры разница между температурой кожи верхней трети бедра и стопы была больше на пораженной конечности и составила в среднем $2,3^{\circ}\text{C}$, в то время как на интактной конечности градиент температур был меньше — $1,9^{\circ}\text{C}$. Через 30 мин после проведения инфузии активированной аутокрови отмечали уменьшение разницы температур на бедре и стопе перфузируемой конечности и увеличение этого показателя на интактной ноге — $2,0^{\circ}\text{C}$ и $2,5^{\circ}\text{C}$ соответственно. Указанные изменения были обусловлены прогрессивным повышением температуры кожи стопы перфузируемой конечности в течение 30 мин, в то время как стопа интактной конечности охлаждалась.

Несомненный интерес представляет тот факт, что эффект от проводимой терапии сохранялся в течение длительного времени, о чем свидетельствуют отдаленные результаты. Из 18 пациентов, которым был проведен курс ЦМОГ, ампутация конечности в срок от 1 месяца до 1 года выполнена у 3 человек: у одного — на уровне верхней трети бедра и у двух — на уровне верхней трети голени, что составляет около 17%, в то время как ампутация на уровне верхней трети бедра была выполнена у 69% больных контрольной группы (у 11 из 16 пациентов).

Можно предположить, что положительный результат применения ЦМОГ для лечения хронической критической ишемии нижних конечностей связан с изменением соотношения деструктивных и регенеративных процессов в зоне ишемии. Метод ЦМОГ базируется на принципе твердофазной контактной гемомодуляции — одного из эффекторных компонентов гемосорбционной процедуры. В процессе твердофазной

контактной гемомодуляции происходит активация гуморальных ферментативных каскадов и образуются разнообразные промежуточные и конечные продукты, оказывающие выраженное биологическое действие и обеспечивающие опосредованную активацию клеток крови и кровеносных сосудов. В активированных клетках, в свою очередь, включаются синтетические процессы, которые приводят к экспрессии на клеточной мембране адгезионных структур и рецепторных белков, а также к секреции большого количества «информационных» молекул различных классов, которые, оказывая ауто-, пара- и эндокринное действие, реализуют свои регуляторные функции в рамках новых гуморально-клеточных и клеточно-клеточных кооперативных взаимодействий.

Таким образом, следствием проведения твердофазной контактной гемомодуляции является изменение общего эффекторно-регуляторного потенциала крови [14, 15], которое и обуславливает сдвиг сложившегося в зоне ишемии равновесия между деструктивными и регенеративными процессами в сторону последних.

Одним из проявлений твердофазной контактной гемомодуляции является индукция нейтрофилами крови активных форм кислорода (АФК), которые играют роль триггеров многих биохимических реакций в организме. В процессе лечения была выявлена тенденция к возрастанию индекса ХЛ как в спонтанном, так и в индуцированном режиме (рис. 2). Она отражает усиление бактерицидных свойств нейтрофильных лейкоцитов, что связано с увеличением активности кислородзависимых механизмов. При этом возрастание индекса отражает усиление активности

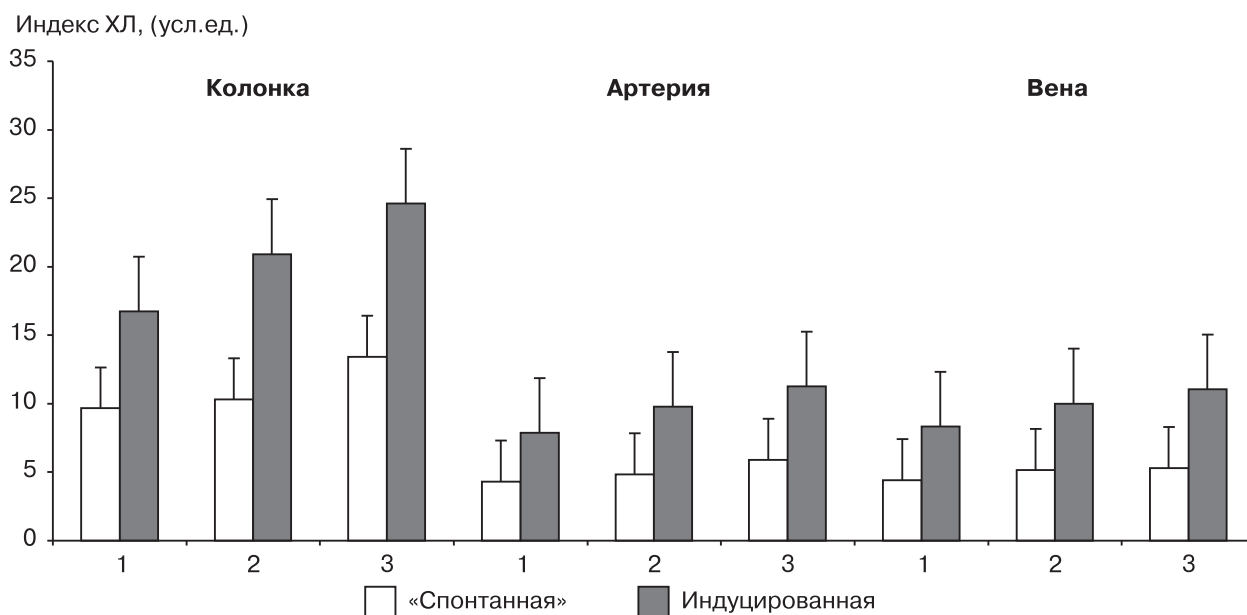


Рис. 2. Изменения показателя удельной хемилюминесценции в «спонтанном» и индуцированном режимах в процессе целевой малообъемной гемоперфузии. Здесь и на рис. 3, 4: 1, 2, 3 — номера процедур.

отдельной клетки, а не увеличение их количества, поскольку этот показатель в пробах снижался после каждой последующей процедуры (рис. 3).

бран и липопротеидов плазмы крови, а также окислительная модификация белков. В случае преодоления биоцидными факторами лейкоци-

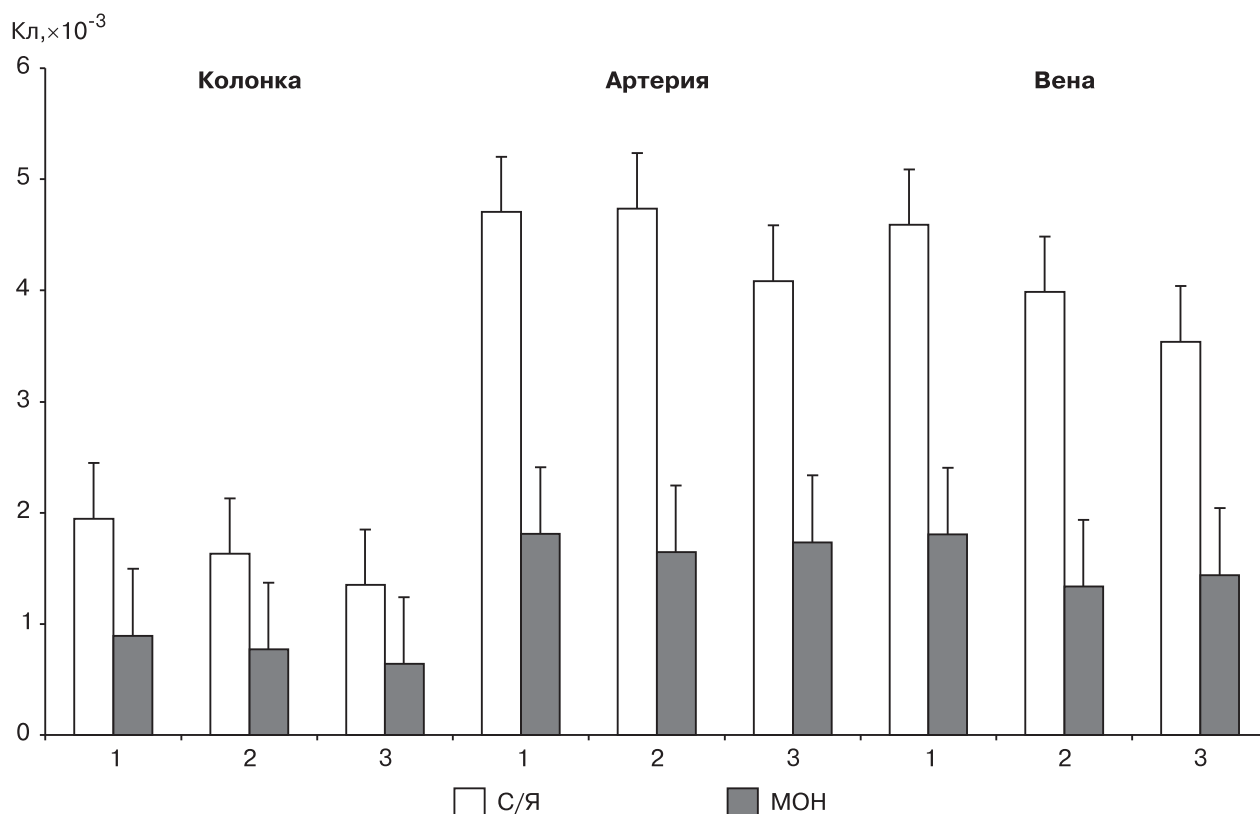


Рис. 3. Изменения лейкоцитов крови в процессе целевой малообъемной гемоперфузии.

Усиление кислородзависимой бактерицидности нейтрофильных лейкоцитов может иметь и негативные последствия. Поскольку клетки организма менее устойчивы к действию биоцидных факторов лейкоцитов, чем более защищенные патогенные формы микробов [16], поражение последних во внеклеточном пространстве достигается ценой повреждения собственных тканей [17]. Кислородзависимое повреждение тканей нейтрофилами может иметь как прямой, так и опосредованный характер. Если в первом случае поступающие во внеклеточное пространство АФК непосредственно реализуют свой разрушительный потенциал, то опосредованное их действие осуществляется путем модификации регуляторных и эффекторных молекул.

Например, АФК могут инициировать или усиливать протеолитические процессы в очаге воспаления, прямо активируя латентные формы коллагеназы и желатиназы, секретируемые нейтрофилами [18], а также активируя универсальный ингибитор протеиназ α_2 -макроглобулин [19] и полиспецифический ингибитор сериновых протеиназ α_1 -антитрипсин [20].

Наиболее часто исследуемыми объектами в изучении негативного действия АФК являются в основном перекисное окисление липидов мем-

тов компенсаторных механизмов (антиоксидантной системы, ингибиторов протеиназ и др.) они становятся патогенными [21]. Анализ полученных нами данных показал, что на протяжении всего периода исследования показатели флуоресценции плазмы крови практически не изменялись (рис. 4). Это свидетельствует об отсутствии сколько-нибудь существенного возрастания активности процессов перекисного окисления в исследованных образцах.

Таким образом, мы склонны утверждать, что гемоконтактная процедура при проведении ЦМОГ обеспечивает индукцию генерации АФК, однако интенсивность их генерации в данном варианте применения метода явно недостаточна для того, чтобы вызвать либо усилить негативные эффекты в виде деструктивных перекисных процессов. Очевидно, в данном случае концентрация и спектр генерируемых лейкоцитами АФК в большей степени соответствуют уровню, необходимому для реализации регуляторных функций, чем для развития и усиления некротических процессов.

Важным моментом, требующим внимания, является расшифровка механизмов, обеспечивающих краткосрочный и долгосрочный положительные эффекты, которые наблюдаются в ре-

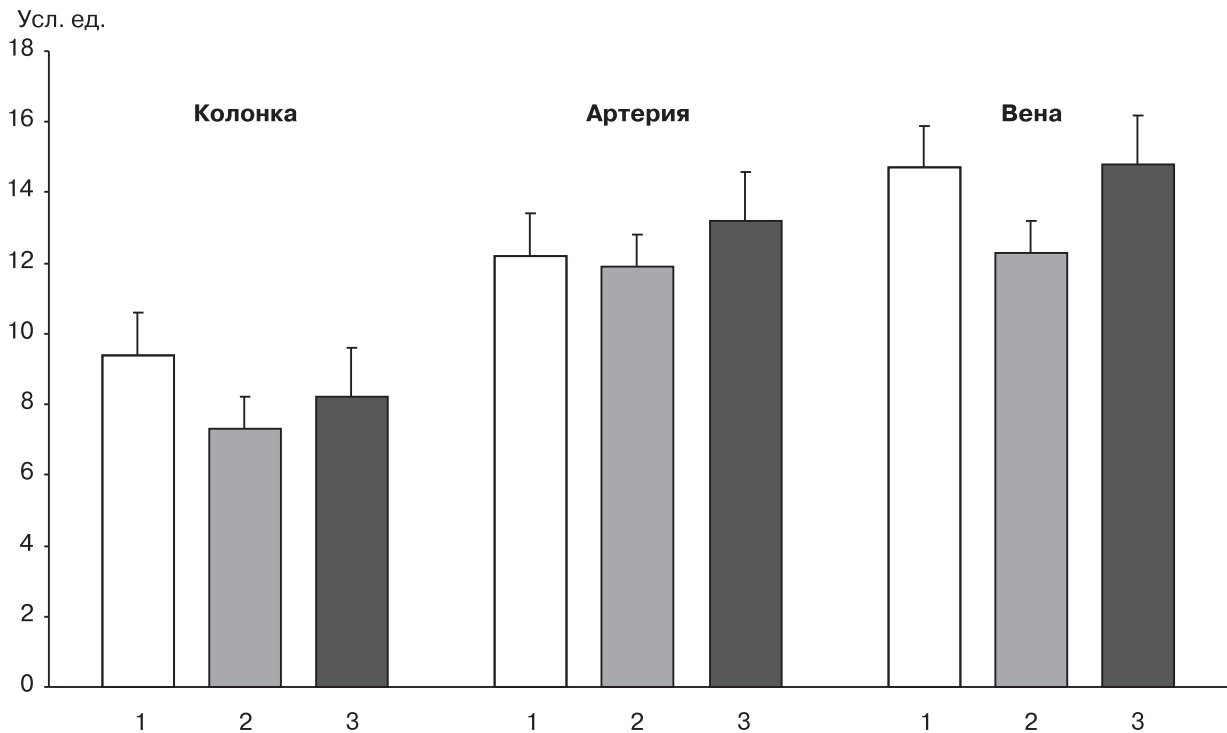


Рис. 4. Изменения показателей флуоресценции плазмы крови в процессе лечения.

зультате использования ЦМОГ при лечении пациентов с облитерирующими заболеваниями нижних конечностей. Прежде всего, вероятно, следует обратить внимание на сосудотропные вещества, принимающие участие в регуляции сосудистого тонуса.

Известно, что одним из универсальных регуляторов внутри- и межклеточных сигнальных систем и эффектором ряда процессов является оксид азота NO, который в 1986 г. был впервые идентифицирован как основной эндотелиальный фактор релаксации сосудов, а позднее — как медиатор нервной, иммунной и других систем организма [22]. Функциональное состояние кровеносных сосудов (артерий, вен и сосудов микроциркуляции) определяется постоянным базальным воздействием выделяемого эндотелием оксида азота, который образуется благодаря непрерывному функционированию синтезирующих его ферментов — конститутивных NO-синтаз [23–25].

NO может быть образован также конститутивными ферментами, расположенными непосредственно в клетках гладкой мускулатуры стенок сосудов, и может обеспечить их релаксацию. Кроме того, оксид азота опосредует проницаемость микрососудов [26], регулирует адгезионные свойства форменных элементов крови (лейкоцитов и тромбоцитов), проявляя дезагрегирующую активность, и обеспечивает таким образом улучшение реологических свойств крови [18, 27]. В отличие от конститутивной, индуцибельная NO-синтаза быстро экспрессируется под

воздействием экзогенных (бактериальные продукты) и эндогенных (цитокины; АФК и другие соединения, которые появляются в результате контактной активации крови) агентов в эндотелиальных, гладкомышечных, иммунокомпетентных и других клетках, что обеспечивает синтез большого количества NO [2, 28], оказывающего существенное влияние на тонус сосудов и кровоснабжение тканей пораженной конечности.

Можно полагать, что положительный эффект, наблюдаемый при использовании ЦМОГ для лечения пациентов с облитерирующими заболеваниями нижних конечностей, обусловлен релаксирующим влиянием NO на сосуды. Этим может быть обеспечен краткосрочный лечебный эффект, так как NO, продуцируемый индуцибельной NO-синтазой различных клеток, резко изменяет тонус сосудов, предотвращая действие сосудосуживающих факторов, в том числе и вазопрессорных соединений.

Более абстрактными будут выглядеть попытки объяснить долгосрочный лечебный эффект процедуры ЦМОГ. Известно, что эндотелий участвует в процессах адгезии, агрегации и трансформации клеток крови, а также в процессах атерогенеза. В настоящее время предпринимаются попытки разработать лечебные схемы использования NO как ингибитора развития атеросклероза. Это связано со способностью NO влиять на ряд факторов, принимающих участие в атерогенезе: предупреждать повреждающее действие гомоцистеина на стенку сосудов, модифицировать образование комплексов окисленного холестерина с липо-

протеидами низкой плотности и препятствовать последующему развитию атеросклеротических бляшек [29], так как одним из первых этапов процесса является прикрепление клеток к эндотелию сосудов, и здесь ключевую роль возможно играет NO. Показано также, что обмен NO вовлечен в антиатерогенное действие эстрогенов [30].

Очевидно, что у больных с критической ишемией конечностей, вызванной окклюзией артериальных сосудов с уже сформировавшимися атеросклеротическими бляшками, интенсивная генерация NO не способна привести к ликвидации последних. Однако вполне вероятно, что усиленный базальный нитроксидный фон будет препятствовать прогрессированию патологического процесса, поддерживая клетки эндотелия в антиатерогенном состоянии. Кроме того, известно, что синтезируемые эндотелием белки со-

ставляют основу стенки сосудов [31] и, следовательно, изменение функционального состояния эндотелия может иметь существенное значение для сохранения положительного влияния ЦМОГ на течение болезни в отдаленные сроки.

Таким образом, использование предлагаемого способа лечения больных с критической ишемией нижних конечностей приводит к улучшению кровоснабжения тканей и усилению биоцидного потенциала нейтрофильных лейкоцитов без увеличения интенсивности процессов перекисного окисления. Результаты наблюдения за больными свидетельствуют о положительном эффекте ЦМОГ в отдаленные сроки после лечения. Однако расшифровка конкретных механизмов проявления терапевтического эффекта предложенного способа лечения требует проведения дальнейших исследований в данном направлении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Савельев В.С., Кошкин В.М., Каралкин А.В., Тарковский А.А. Критическая ишемия нижних конечностей: оп-ределение и гемодинамическая характеристика // *Ангиология и сосудистая хир.*— 1996.— № 3.— С. 89.
2. Белов Ю.В. Хроническая критическая ишемия конечностей: Сб. тр. науч. конф.— М.— Тула, 1994.— С. 3—6.
3. Бурлева Е.П., Смирнов О.А. Размышления по поводу хронической критической ишемии конечностей // *Ангиология и сосудистая хир.*— 1999.— № 1.— С. 17—23.
4. Затевахин И.И., Дроздов С.А., Коротаева Н.А. Способ артериализации вен стопы // *Бюл. авторск. изобр.*— 1998.— № 43.
5. Белов Ю.В., Косенков А.Н., Баяндин Н.Л. и др. Тактика хирургического лечения больных с диффузным поражением артерий нижних конечностей // *Хирургия.*— 1999.— № 4.— С. 4—9.
6. Казанчан П.О., Попов В.А., Дебелый Ю.В., Белкин А.А. Хирургическая реваскуляризация нижних конечностей при критической ишемии // *Ангиология и сосудистая хир.*— 2000.— № 3.— С. 75.
7. Покровский А.В., Догн В.Н., Чупин А.В., Хоровец А.Г. Артериализация венозной системы стопы в лечении критической ишемии нижней конечности при окклюзии дистального артериального русла // *Ангиология и сосудистая хир.*— 1996.— № 4.— С. 73—99.
8. Кохан Е.П., Пинчук О.В. Критерий эффективности поясничной симпатэктомии при облитерирующем атеросклерозе нижних конечностей // *Грудная и сердечно-сосудистая хир.*— 1996.— № 6.— С. 255.
9. Савельев В.С., Кошкин В.М. Критическая ишемия нижних конечностей.— М.: Медицина, 1997.— 160 с.
10. Зусманович Ф.Н. Новый метод активации коллатерального кровообращения — реваскуляризирующая остеотрепанация // *Вестн. хир.*— 1991.— Т. 146, № 5.— С. 114—115.
11. Кохан Е.П., Пинчук О.В. Критерий эффективности поясничной симпатэктомии при облитерирующем атеросклерозе нижних конечностей // *Грудная и сердечно-сосудистая хир.*— 1996.— № 6.— С. 255.
12. Покровский А.В., Чупин А.В. Определение степени нарушения регионарной микроциркуляции нижних конечностей // *Врач.*— 1994.— № 1.— С. 28—29.
13. Казанчан П.О., Попов В.А., Белкин А.А., Дебелый Ю.В. Хроническая критическая ишемия нижних конечностей, результаты реконструктивных операций и реваскуляризирующей остеотрепанации // *Грудная и сердечно-сосудистая хир.*— 1996.— № 6.— С. 316—317.
14. Кузнецов С.И. Эффекторные механизмы гемоперфузии // *Эфферентная терапия.*— 1998.— Т. 4, № 4.— С. 28—31.
15. Кузнецов С.И. Твердофазная контактная гемомодуляция (иммуномодуляция) // *Аллергология и иммунология.*— 2001.— Т. 2, № 2.— С. 17—18.
16. Езенчук Ю.В. Патогенность как функция биомолекул.— М.: Медицина, 1985.— 256 с.
17. Klebanoff S.J. Oxygen metabolites from phagocytes // *Inflammation: Basic Principles and Clinical Correlates. Second Edition / Ed. by J.I.Gallin et al.*— N.Y.: Raven Press Ltd., 1992.— P. 541—588.
18. Chatham W.W., Blackburn W.B., Heck L.W. Additive enhancement of neutrophil collagenase activity by HOCL and cathepsin G // *Biochem. Biophys. Res. Comm.*— 1992.— Vol. 184, № 2.— P. 560—567.
19. Reddy V.Y., Pizzo S.V., Weiss S.J. Functional inactivation and structural disruption of human alpha2-macroglobulin by neutrophils and eosinophiles // *J. Biol. Chem.*— 1989.— Vol. 261, № 23.— P. 13801—13809.
20. Maier K.L., Mateikova E., Hinze H. et al. Different selectivities of oxidants during oxidation of methionine residues in the alpha1-proteinase inhibitor // *FEBS lett.*— 1989.— Vol. 250, № 3.— P. 221—226.

21. *Asbeck B.S.* Oxygen toxicity: role of hydrogen peroxide and iron // *Antioxidants in Therapy and Preventive Medicine* / Ed. by I. Emerit et al.— N.Y.: Plenum-Press, 1990.— P. 235–246.
22. *Проскураков С.Я., Конопляников А.Г., Иванников А.И., Скворцов В.Г.* Биология окиси азота // *Успехи соврем. биол.*— 1999.— Т. 119, № 4.— С. 380–395.
23. *Ignazzo L.J., Harbinson R.G., Wood K.S., Kadowitz P.J.* Dissimilarities between methylene blue and cyanide on relaxation and cyclic GMP formation in endothelium-intact intrapulmonary artery caused by nitrogen oxide-containing vasodilators and acetylcholine // *J. Pharmacol. Exp. Ther.*— 1986.— Vol. 236, № 1.— P. 30–36.
24. *Ignazzo L.J., Byzns R.E., Wood K.S.* Endothelium-dependent modulation of GMP levels and intrinsic smooth muscle tone in isolated bovine intrapulmonary artery and vein // *Circ. Res.*— 1987.— Vol. 60, № 1.— P. 82–92.
25. *Palmer R.M., Ashton D.S., Moncada S.* Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine // *Nature.*— 1988.— Vol. 333, № 6174.— P. 664–666.
26. *Lowenstein C.J., Dinerman J.L., Snyder S.H.* Nitric oxide: a physiologic messenger // *Ann. Inter. Med.*— 1994.— Vol. 120, № 3.— P. 227–237.
27. *Provost P.M., Merphi Y.* Endogenous nitric oxide release modulates mural platelet thrombosis and neutrophil-endothelium interactions under low and high shear conditions // *Thromb. Res.*— 1997.— Vol. 85, № 4.— P. 315–326.
28. *Сениашвили Р.И., Шубич М.Г., Карнюк В.Б.* Оксид азота при астме и различных формах иммунопатологии // *Астма.*— 2001.— Т. 2, № 2.— С. 5–14.
29. *Upchurch G.R., Welch G.H., Loscalzo J.* Homocysteine, EDRE and endothelial function // *J. Nutr.*— 1996.— Vol. 126, № 4 (Suppl.).— P. 1290S–1294S.
30. *Hayashi T., Yamada K., Esaki T. et al.* Effect of estrogen on isoform of nitric oxide synthase: possible mechanism of anti-atherosclerotic effect of estrogen // *Gerontology.*— 1997.— Vol. 43, Suppl. 1.— P. 24–34.
31. *Зильбер А.П.* Этюды критической медицины.— Петрозаводск: Изд-во ПетрГУ, 1996.— 488 с.

Поступила в редакцию 27.03.2006 г.
Рецензент *В.А. Михайлович.*

УДК 612.398.145.3:616.61-008.64

ЭФФЕРЕНТНЫЕ СВОЙСТВА АЛЬФА-1-КИСЛОГО ГЛИКОПРОТЕИНА ПРИ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

М.В.Осиков, Л.В.Кривохижина

Челябинская государственная медицинская академия, Россия

EFFERENT PROPERTIES OF ALPHA-1-ACID GLYCOPROTEIN IN ACUTE RENAL FAILURE

M. V. Osikov, L. V. Krivohizhina

Chelyabinsk state medical academy of Federal agency of healthcare and social development, Russia

© М.В.Осиков, Л.В.Кривохижина, 2006 г.

Эфферентные свойства альфа-1-кислого гликопротеина продемонстрированы на экспериментальной модели почечной недостаточности на 70 белых беспородных крысах. Почечную недостаточность вызывали однократным подкожным введением хлорида ртути (II). Альфа-1-кислый гликопротеин применяли внутрибрюшинно на 2-е и 4-е сутки эксперимента в суммарной дозе 400 мг/кг и оценивали его эффект на 5-е сутки. Альфа-1-кислый гликопротеин снижает содержание веществ низкой и средней молекулярной массы и Лоури-положительных веществ в плазме крови и повышает выживаемость животных при почечной недостаточности с 60% до 83%.

Efferent properties of alpha-1-acid glycoprotein were proved in model experiment on 70 white rats. Acute renal failure was induced by s. c. injection of mercury (II) chloride. Alpha-1-acid glycoprotein was administered i. p. on 2th and 4th days from the moment of induction, in overall dose 400 mg/kg. Effects were estimated on 5th day. Alpha-1-acid glycoprotein leads to decrease in plasma levels of low and middle weight substances and Lowry-positive substances and to improvement of rats survival, from 60% in renal failure, up to 83%.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема дезинтоксикации организма является актуальной для практического здравоохранения. Эфферентные методы терапии используются при многих заболеваниях, но особую значимость приобретают при почечной недостаточности и включают как экстракорпоральные технологии, так и применение различных фармакологических препаратов. Последние должны соответствовать ряду требований: вызывать минимальное количество побочных эффектов, характеризоваться биологической совместимостью и эффективностью действия. В связи с этим определенным интерес представляют биологически активные вещества эндогенного происхождения, в частности белки острой фазы, концентрация которых в сыворотке крови возрастает при интоксикациях различного генеза.

Перспективный представитель данной группы белков — альфа-1-кислый гликопротеин (орозомукоид, серомукоид, КГП), лекарственной формой которого является препарат орозин. КГП представляет собой полифункциональный белок: модулирует иммунный ответ, функциональное состояние эндотелия и клеток крови, проявляет антиоксидантные и антиапо-

птотические свойства [1–3]. В условиях эксперимента установлен положительный эффект КГП при инфекционно-токсическом и ожоговом шоке, бактериальной инфекции [4, 5]. Интерес к КГП обусловлен не только широким спектром функциональной активности белка, но и низкой токсичностью. Содержание КГП в сыворотке крови в физиологических условиях составляет до 1 г/л, а при патологии увеличивается в 2–4 раза [6].

Целью настоящей работы было в условиях эксперимента исследовать наличие эфферентных свойств у КГП при острой почечной недостаточности (ОПН).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на 70 белых беспородных крысах-самцах с массой тела 200–220 г. ОПН моделировали однократным подкожным введением водного раствора хлорида ртути (II) [7]. Развитие ОПН верифицировали с использованием морфологических и биохимических методов. Исследования проводили на 5-е сутки эксперимента, в период наиболее выраженных изменений в почечной ткани. Препарат орозин (Челябинская областная станция переливания

крови) вводили двукратно: на 2-е и 4-е сутки эксперимента внутрибрюшинно в дозе 200 мг/кг с интервалом в 48 ч. Установлено, что КГП крысы по своим структурно-функциональным свойствам существенно не отличается от человеческого [8].

Эндогенную интоксикацию (ЭИ) оценивали по содержанию ТХУ-резистентных веществ низкой и средней молекулярной массы

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На 5-е сутки эксперимента выживаемость крыс с ОПН составила 60%. Наряду с увеличением в плазме концентрации мочевины и креатинина зафиксирован рост содержания ВНиСММ как в плазме крови, так и на эритроцитах (таблица).

При этом в плазме крови происходило накопление ВНиСММ преимущественно за счет ана-

Таблица

Влияние альфа-1-кислого гликопротеина на показатели эндогенной интоксикации крыс при острой почечной недостаточности (M±m)

Показатели	1-я группа (интактные) (n=13)	2-я группа (ОПН) (n=19)	3-я группа (ОПН + КГП) (n=8)
СИ плазмы, усл. ед.	16,33±0,65	33,49±0,93*	19,49±1,47**
КП плазмы, усл. ед.	12,39±0,47	22,74±0,85*	14,25±0,74***
АП плазмы, усл. ед.	3,93±0,27	10,75±0,66*	5,24±0,74**
ЛПВ плазмы, мг/л	9,40±1,11	23,64±2,02*	20,38±0,68* ** (WW)
ИИ плазмы, усл. ед.	154,69±20,28	797,20±80,77*	391,19±19,23* **
СИ эритроцитов, усл. ед.	31,75±0,88	37,53±1,77*	35,64±1,31*
КП эритроцитов, усл. ед.	18,99±0,46	22,00±0,88*	20,82±0,54* ** (WW)
АП эритроцитов, усл. ед.	12,76±0,48	15,52±0,89*	14,86±0,76*
ЛПВ эритроцитов, мг/л	11,00±1,23	23,63±1,89*	31,83±2,88* **
ИИ эритроцитов, усл. ед.	350,75±40,56	866,98±58,53*	1139,37±118,16* **
Креатинин, мкмоль/л	45,37±5,33	485,24±71,08*	508,74±115,40*
Мочевина, ммоль/л	7,52±0,44	42,33±4,76*	41,20±0,96*
Сорбционная способность эритроцитов, %	6,44±0,42	8,39±0,94* (WW)	12,79±0,22* **

* — $p < 0,05$ при сравнении с интактной группой; ** — $p < 0,05$ при сравнении с группой ОПН по t-критерию; WW — по критерию Вальда — Вольфовитца. Пояснения в тексте.

(ВНиСММ) в плазме крови и эритроцитах с определением степени (СИ) и индекса интоксикации (ИИ) [9, 10].

Регистрацию спектра поглощения супернатантов плазмы и эритроцитов производили на спектрофотометре СФ-16 в зоне ультрафиолетовых лучей на длинах волн от 238 до 302 нм с шагом 4 нм. Для увеличения информативности результатов участок спектрограммы в интервале длин волн 238–258 нм относили к катаболическому пулу, а в интервале 264–302 нм — к анаболическому пулу ВНиСММ. Одновременно определяли содержание Лоури-позитивных веществ (ЛПВ, олигопептидов) по методу О.Н. Lowry и соавт. (1951) [11], концентрацию мочевины и креатинина в сыворотке крови с помощью наборов Bio-La-Test (PLIVA-Lachema). Устойчивость мембран эритроцитов к действию соляной кислоты оценивали по показателям кислотной резистентности [12]. Сорбционную способность эритроцитов по отношению к метиленовому синему определяли по методу А.А. Тогойбаева (1988) [13].

Статистическую обработку материала проводили с использованием пакета «Statistica».

бологического пула (32,1% от всех ВНиСММ против 24,1% у интактных животных), а на эритроцитах распределение катаболического и анаболического пулов ВНиСММ было равнозначным. Отмечен значительный рост показателей экстинкции при длине волны 282 нм, которая находится в максимуме поглощения мочевой кислоты, креатина и других уремиических токсинов.

Кроме того, увеличивалось содержание ЛПВ: в плазме крови — на 250%, а на эритроцитах — на 214%, что привело к росту интегрального показателя эндогенной интоксикации ИИ в плазме крови в 5,2 раза, а на эритроцитах — в 2,5 раза. С одной стороны, это характеризует остроту синдрома ЭИ, а с другой — является следствием активации протеолитических систем крови.

Итак, большая часть ВНиСММ, за исключением фракции ЛПВ, накапливалась в плазме крови. Это свидетельствует о неоднозначности распределения ВНиСММ при ОПН между плазмой крови и эритроцитами и избирательном поглощении ЛПВ эритроцитами.

Кроме того, нами обнаружены значительные структурно-функциональные перестройки мембран эритроцитов, которые выражались в сме-

щении кислотной эритрограммы вправо (рисунок), возможно, за счет селекции более стойких эритроцитов и увеличении сорбции красителя (таблица), что указывает на нестабильность мембран эритроцитов в условиях ЭИ при ОПН, их «загруженность эндотоксинами». В целом можно констатировать, что отмеченные изменения показателей ЭИ соответствуют переходу III (временной декомпенсации) стадии ЭИ в IV (необратимой декомпенсации). Необходимо отметить, что развитие синдрома ЭИ в данном случае связано не только со снижением элиминации эндотоксинов, но и с дисфункцией систем и органов детоксикации: печени, почек и др.

Применение КГП достоверно повышало выживаемость крыс при ОПН (83% против 60% в группе «ОПН»; $p < 0,05$; точный критерий Фишера). При этом отмечены количественные и качественные перестройки содержания ВНиСММ и ЛПВ в плазме крови и на эритроцитах (см. таблицу). Концентрация ВНиСММ в плазме крови значительно снижалась и достоверно не отличалась от показателя у интактных животных. Заслуживает внимания факт более значимого снижения концентрации в плазме крови ВНиСММ анаболического пула (на 52%) по сравнению с катаболическим (на 37%). В то же время на эритроцитах общее количество ВНиСММ достоверно не изменилось, несмотря на незначительное снижение содержания веществ катаболического пула. Исходя из вышесказанного, снижение содержания ВНиСММ в плазме крови нельзя объяснить их перераспределением между плазмой и эритроцитами. В таком случае эфферентные свойства КГП могут быть связаны с повышением элиминации ВНиСММ через почки, усилением

их детоксикации в печени и других органах или со снижением образования эндогенных токсинов в клетках за счет улучшения реологических свойств крови и, как следствие, перфузии и трофики тканей. Не исключено, что КГП восстанавливает процессы клубочковой фильтрации и функцию канальцев за счет уникального отрицательного заряда молекулы, обусловленного большим представлением сиаловых кислот. Кроме того, установлено, что КГП обладает тропностью к поврежденным структурам и способен избирательно в них накапливаться [14].

Отдельного обсуждения заслуживает факт изменения концентрации ЛПВ в плазме крови и эритроцитах при ОПН на фоне применения КГП. Нами установлено, что КГП вызывает снижение содержания ЛПВ в плазме крови; наряду с уменьшением концентрации ВНиСММ это приводит к снижению в 2 раза интегрального показателя интоксикации — ИИ. Однако на данном фоне отмечено существенное (на 35%) повышение содержания ЛПВ на эритроцитах (см. таблицу). Вероятно, КГП при ОПН вызывает перемещение ЛПВ на поверхность и внутрь эритроцитов, что, в свою очередь, способствует уменьшению их содержания в плазме крови, а в процессе эритролизиса — и в организме в целом.

В пользу высказанной гипотезы свидетельствует факт увеличения сорбционной способности эритроцитов, которая, как известно, находится в обратной зависимости от структурной целостности и функциональной стабильности цитоплазматической мембраны. Однако повышение сорбционной способности сопровождалось восстановлением показателей кислотной

Влияние альфа-1-кислого гликопротеина на показатели эндогенной интоксикации крыс при острой почечной недостаточности ($M \pm m$)

Показатели	1-я группа (интактные) (n=13)	2-я группа (ОПН) (n=19)	3-я группа (n)
СИ плазмы, усл. ед.	16,33±0,65	33,49±0,93*	19,49±
КП плазмы, усл. ед.	12,39±0,47	22,74±0,85*	14,25±
АП плазмы, усл. ед.	3,93±0,27	10,75±0,66*	5,24±
ЛПВ плазмы, мг/л	9,40±1,11	23,64±2,02*	20,38±
ИИ плазмы, усл. ед.	154,69±20,28	797,20±80,77*	391,19±
СИ эритроцитов, усл. ед.	31,75±0,88	37,53±1,77*	35,64±
КП эритроцитов, усл. ед.	18,99±0,46	22,00±0,88*	20,82±
АП эритроцитов, усл. ед.	12,76±0,48	15,52±0,89*	14,86±
ЛПВ эритроцитов, мг/л	11,00±1,23	23,63±1,89*	31,83±
ИИ эритроцитов, усл. ед.	350,75±40,56	866,98±58,53*	1139,37±
Креатинин, мкмоль/л	45,37±5,33	485,24±71,08*	508,74±
Мочевина, ммоль/л	7,52±0,44	42,33±4,76*	41,20±

Рисунок. Влияние альфа-1-кислого гликопротеина на показатели кислотной резистентности эритроцитов крыс при острой почечной недостаточности.

резистентности эритроцитов до нормы (рисунок). Кроме того, в ряде исследований в условиях *in vitro* было установлено повышение осмотической резистентности и способности эритроцитов к деформации под влиянием КГП [15]. Противоречивость полученных данных можно объяснить отрицательным зарядом КГП и его способностью образовывать на поверхности молекул и клеток «смазывающую пленку», что, вероятно, увеличивает способность сорбировать краситель.

ВЫВОДЫ

1. Применение альфа-1-кислого гликопротеина при экспериментальной острой почечной недостаточности снижает летальность животных на 23%.

2. Альфа-1-кислый гликопротеин обладает эфферентными свойствами при острой почечной недостаточности, что выражается в снижении содержания ВНиСММ и Лоури-положительных веществ в плазме крови.

ЛИТЕРАТУРА

1. Макаров Е.В. Патогенез нарушений гемостаза при синдроме ишемии-реперфузии и их коррекция белком острой фазы альфа-1-кислым гликопротеином: Автореф. дисс.... канд. мед. наук.— Челябинск, 2005.— 24 с.
2. Sorrenson J., Ohlson M., Bjornson A. et al. Orosomucoid has a cAMP-dependent effect on human endothelial cells and inhibits the action of histamine // Amer. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.— 2000.— Vol. 278.— P. H1725–H1731.
3. Пухальский А.Л., Шмарина Г.В., Калашникова Е.А. и др. Влияние полусинтетического аналога альфа-1-кислого гликопротеина на иммуномодулирующую и противовоспалительную активность природного гликопротеина // Бюл. экспер. биол.— 2000.— Т. 129, № 5.— С. 567–570.
4. Hocheleid T., van Molle W., Berger F.G. et al. Involvement of the Acute Phase Protein Alpha-1-Acid Glycoprotein in Nonspecific Resistance to a Lethal Gram-negative Infection // J. Biol. Chem.— 2000.— Vol. 275, № 20.— P. 14903–14909.
5. Саломатин В.В., Лютов А.Г., Еникеева С.А. и др. Влияние альфа-1-кислого гликопротеина на хемилюминесценцию нейтрофилов и перекисное окисление липидов при экспериментальной термической травме // Вопр. мед. химии.— 1993.— Т. 39, № 3.— С. 24–25.
6. Williams J.P., Weiser M.R., Pechet T.T.V. et al. Alpha-1-Acid glycoprotein reduces local and remote injuries after intestinal ischemia in the rat // Amer. J. Physiol.— 1997.— Vol. 273.— P. G1031–G1035.
7. Ершов Ю.А., Плетенева Т.В. Механизмы токсического действия неорганических соединений.— М.: Медицина, 1989.
8. Fournier T., Medjoubi N., Porquet D. Alpha-1-acid glycoprotein // Biochim. Biophys. Acta.— 2000.— Vol. 1482, № 1–2.— P. 157–171.
9. Оболенский С.В., Малахова М.Я. Лабораторная диагностика интоксикаций в практике интенсивной терапии.— СПб., 1991.— 16 с.
10. Малахова М.Я. Эндогенная интоксикация как отражение компенсаторной перестройки обменных процессов в организме // Эфферентная терапия.— 2000.— № 4.— С. 3–14.
11. Lowry O.H., Rosebrough N.J., Farr A.L. et al. Protein measurement with the Folin phenol reagent // J. Biol. Chem.— 1951.— Vol. 193, № 1.— P. 265–275.
12. Тодоров Й. Клинические лабораторные исследования в педиатрии.— София: Медицина и физкультура, 1968.— 1064 с.
13. Тогойбаев А.А., Кургузкин А.В., Рикун И.В., Карибжанова Р.М. Способ диагностики эндогенной интоксикации // Лаб. дело.— 1988.— № 9.— С. 22–24.
14. Williams J.P., Weiser M.R., Pechet T.T.V. et al. Alpha-1-Acid glycoprotein reduces local and remote injuries after intestinal ischemia in the rat // Amer. J. Physiol.— 1997.— Vol. 273.— P. G1031–G1035.
15. Matsumoto K., Nishi K., Tokutomi Y. et al. Effects of Alpha-1-Acid Glycoprotein on Erythrocyte Deformability and Membrane Stabilization // Biol. Pharm. Bull.— 2003.— Vol. 26, № 1.— P. 123–126.

Поступила в редакцию 10.11.2005 г.
Рецензент А.К.Гуревич.

УДК 547.915.5:54-39:616.61

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ И СОСТОЯНИЕ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ В ТКАНЯХ ПОЧЕК ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ НЕФРОПАТИИ

Л.Д.Панова, Р.Р.Фархутдинов

Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия

THE PATHOMORPHOLOGIC CHANGES AND LIPIDS PEROXIDATION CONDITION IN TISSUE OF KIDNEYS IN EXPERIMENTAL DRUG NEPHROPATHIES

L.D.Panova, R.R.Farhutdinov

Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

© Л.Д.Панова, Р.Р.Фархутдинов, 2006 г.

Представлены данные экспериментальных исследований о влиянии антибиотиков на процессы перекисного окисления липидов в почках и состояние структур клеток нефрона (по результатам электронно-микроскопического исследования). Установлено, что при применении аминогликозидов нарушается структура клеточных органоидов. Доказана необходимость коррекции нарушения пероксидации липидов при лекарственных нефропатиях.

The experimental data of antibiotic effect on the processes of lipids peroxidation in kidneys and the condition of nephron cells structure (on the results of electronic microscopic investigations) are adduced in this article. It has been proved that the use of aminoglycosides leads the structure of the cellular organoids to damage. The necessity of the lipids peroxydation damages correction in drug nephropathies has been proved.

ВВЕДЕНИЕ

Увеличение количества случаев заболеваний органов мочевой системы, осложняющихся развитием хронической почечной недостаточности уже в младенческом возрасте, связывают не только с возрастанием частоты врожденных и наследственно обусловленных форм, но и с токсикоаллергическим действием лекарственных препаратов [1–4]. По данным литературы, лекарственные нефропатии составляют около 15% всей почечной патологии человека [1]. Многие патогенетические механизмы нефротоксического действия антибиотиков и характер нарушений клеточных структур почек остаются малоизученными, что обуславливает сложность своевременной диагностики токсических эффектов и их профилактики. В этой связи практический и научный интерес представляло изучение влияния ряда антибиотиков на состояние перекисного окисления липидов (ПОЛ) в тканях почек, что и явилось целью данной работы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На белых крысах воспроизводилась модель лекарственной нефропатии. Животные получали различные виды антибиотиков: первые две груп-

пы — нефротоксичные антибиотики (канамицин и гентамицин), а две другие группы — антибиотики, не оказывающие выраженного негативного влияния на функции почек (ампициллин и карбенициллин). Все антибиотики вводились внутримышечно в максимальной суточной дозе: канамицин (50 мг/кг) и гентамицин (7 мг/кг) в течение 7 дней, ампициллин (200 мг/кг) и карбенициллин (400 мг/кг) в течение 12 дней.

Проводилась запись показателей хемилюминесценции (ХЛ) суточной мочи животных до начала эксперимента, в процессе введения препаратов и в конце эксперимента (рис. 1).

Одним из перспективных способов оценки функционального состояния почек является метод регистрации ХЛ мочи, отражающий состояние свободнорадикального окисления (СРО) в почках [5]. Было показано, что при добавлении ионов железа к моче возникает ХЛ, характер которой меняется при нарушении функционального состояния почек [5–7]. Величина спонтанного свечения характеризует интенсивность процессов СРО в естественных условиях. Амплитуда быстрой вспышки (А) зависит от содержания перекисных продуктов в моче. Светосумма свечения (S) является интегральным показателем, зависящим от состояния концентрационной и выделительной функций почек.

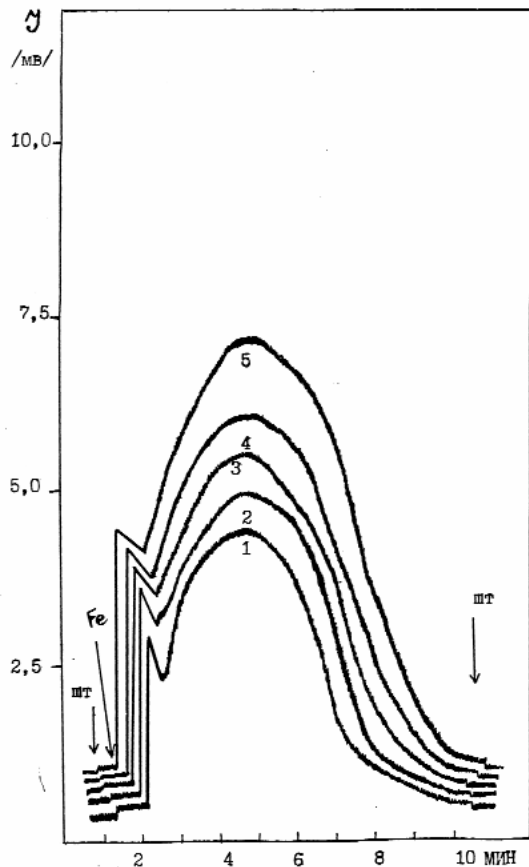


Рис. 1. Хемилюминесценция гомогената почек крыс на 7-е сутки антибиотикотерапии: 1 — контроль; 2 — ампициллин; 3 — карбенициллин; 4 — гентамицин; 5 — канамицин.

В конце эксперимента контрольные (10 крыс) и подопытные животные забивались одномоментной декапитацией с соблюдением положений Хельсинской декларации о гуманном отношении к животным. В гомогенате почек определяли содержание одного из продуктов ПОЛ спектрофотометрически по реакции с тиобарбитуровой кислотой (ТБК-активных продуктов) и записывали ХЛ гомогената почек в течение 10 мин [5] (рис. 2).

Хемилюминесценцию мочи и гомогената почек изучали на установке для регистрации ХЛ-003 [8].

Проводили гистологическое исследование почек животных после окрашивания препаратов гематоксилином и эозином с предварительной фиксацией в 12% нейтральном формалине. Электронную микроскопию почек подопытных животных выполняли на микроскопе GAM-7A с увеличением от 7500 до 9000 раз по методике Б.Уикли [9].

Математическая обработка данных проводилась на ЭВМ по программе «Statgraphics».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У животных, получавших гентамицин и карбенициллин, в конце эксперимента отмечалось достоверное повышение концентрации ТБК-ак-

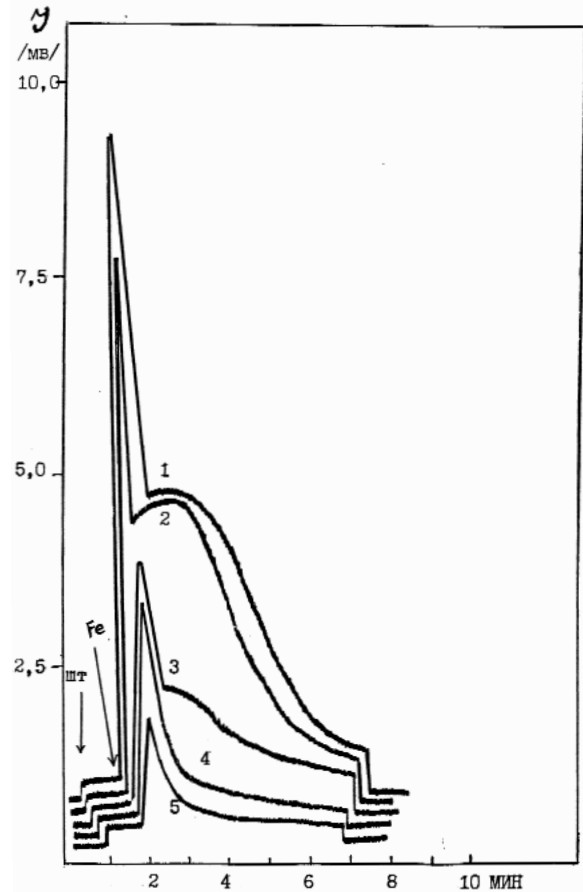


Рис. 2. Хемилюминесценция мочи крыс на 7-е сутки антибиотикотерапии: 1 — контроль; 2 — ампициллин; 3 — карбенициллин; 4 — гентамицин; 5 — канамицин.

тивных продуктов ($0,51 \pm 0,001$ нм/мг ткани и $0,52 \pm 0,001$ нм/мг соответственно) в гомогенате почек в 2,3 раза, а при введении канамицина ($0,69 \pm 0,02$ нм/мг) — в 3 раза ($p < 0,001$). Ампициллин не вызывал изменения содержания ТБК-активных продуктов в почках подопытных животных ($0,23 \pm 0,02$ нм/мг ткани) в сравнении с контролем ($0,22 \pm 0,003$ нм/мг ткани; $p > 0,05$).

При исследовании ХЛ гомогената почек обращало на себя внимание увеличение максимальной амплитуды свечения гомогената почек крыс, получавших канамицин, гентамицин, и в меньшей степени — карбенициллин. Полученные данные свидетельствуют об ускорении процессов СРО и накоплении продуктов ПОЛ в почках животных, которым вводили нефротоксичные антибиотики.

Значительный интерес представляют данные, полученные при исследовании ХЛ мочи экспериментальных животных. Выявлено, что нефротоксичные антибиотики группы аминогликозидов вызывали угнетение ХЛ мочи в 2–5 раз, начиная уже с 3-го дня применения препарата. В 2,5–3 раза снижалась интенсивность ХЛ при введении карбенициллина. При использовании ампициллина интенсивность свечения мочи повышалась.

Изменение процессов ПОЛ в почках и их функционального состояния сопровождалось нарушением морфологической структуры. У животных, получавших гентамицин и канамицин, наблюдались умеренное набухание и гомогенизация цитоплазмы в извитом сегменте проксимальных канальцев, наличие эозинофильных гомогенных масс в их просвете и десквамация отдельных клеток.

Более выраженные изменения ультраструктуры клеток обнаружены при электронной микроскопии почек подопытных животных. У крыс, получавших ампициллин, изменений ультраструктуры клеток почек не выявлено, в эпителиоцитах проксимального отдела нефрона определялись единичные электронно-плотные образования. У животных, получавших карбенициллин, клетки всех отделов нефрона находились в активном состоянии, что оценивалось по расположению ядра, состоянию ядерного содержимого. Выявлялись единичные цитоплазматические тельца, содержащие гомогенный материал средней электронной плотности, в клетках проксимального отдела нефрона; в апикальной части клетки — умеренно набухшие митохондрии.

Значительные изменения ультраструктуры клеток почек крыс обнаружены у животных, получавших нефротоксические антибиотики (гентамицин и канамицин). В цитоплазме клеток почечных канальцев и щеточной каемке определялись электронно-плотные образования, у части животных — лизис ядра. Кроме того, отмечалось увеличение размеров бесструктурной зоны цитоплазмы, микропиноцитозные везикулы, в микроворсинках — повышенное количество пиноцитозных инвагинаций, вакуолей.

Из всех органоидов наиболее ранние и выраженные изменения при нарушении перекисидации липидов выявляются в митохондриях. Кроме того, считают, что степень деструкции митондрий является одним из существенных показателей обратимости повреждения клеток [1].

При применении нефротоксичных антибиотиков у подопытных животных выявлено нарушение внутримитохондриальной архитектоники в клетках почечных канальцев. Характерной была гетерогенность состояния митондрий апикальной части цитоплазмы клеток проксимального отдела нефрона почечных канальцев животных исследуемой группы: увеличение размеров набухших митондрий с просветленным матриксом и расширенными кристами, а также наличие митондрий с высокой электронной плотностью, небольшим количеством крист и извилистостью наружной и внутренней мембраны митондрий.

Таким образом, в эксперименте на животных нами выявлено, что антибиотики оказывают

влияние на ПОЛ в почках. Степень нарушения перекисидации липидов зависит от группы используемого антибиотика и максимальна при применении аминогликозидов (гентамицина и канамицина).

Изменение интенсивности ПОЛ и соответственно свободнорадикального окисления сопровождается структурно-функциональными повреждениями биологических мембран и может быть одной из причин нарушения структуры почечной ткани и функциональных нарушений.

В литературе отмечается малотоксичность карбенициллина [10–12]. Имеются сведения о нейротоксических, аллергических реакциях, изменении водно-электролитного баланса при применении данного препарата в больших дозах. Между тем действие карбенициллина на почки изучено недостаточно. Результаты наших экспериментальных исследований показали, что карбенициллин, применяемый в максимальных суточных дозах, может оказывать токсическое действие на почки, вызывая незначительное нарушение их функционального состояния без явно видимых изменений морфологической структуры. Ампициллин не оказывал нефротоксического действия.

Установлено, что на ранних стадиях повреждения почек отмечается повышение интенсивности свечения мочи, а при выраженных нарушениях функционального состояния почек с морфологическими изменениями в паренхиме свечение мочи угнетается [5]. ХЛ мочи у животных, получавших нефротоксические антибиотики, соответствовала тяжести морфофункционального повреждения почек. Необходимо подчеркнуть, что этот факт еще раз подтверждает возможность изучения и раннего выявления нефротоксического действия антибиотиков по оценке ХЛ мочи.

Полученные результаты дают основание считать обоснованным и необходимым проведение коррекции нарушений ПОЛ при лекарственных нефропатиях.

ВЫВОДЫ

1. В эксперименте на животных выявлено, что антибиотики оказывают влияние на перекисное окисление липидов в почках, степень нарушения которого максимальна при применении аминогликозидов.

2. Регистрация хемилюминесценции мочи является информативным, неинвазивным, доступным экспресс-методом оценки функционального состояния почек и может быть рекомендована к широкому применению в медицинской практике для контроля безопасности использования антибиотиков.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Игнатова М.С., Вельтищев Ю.Е.* Детская нефрология: Руководство для врачей.— 2-е изд., перераб. и доп.— Л., 1989.— 456 с.
2. *Чугунова О.Л.* Поражение органов мочевой системы в перинатальном и неонатальном периоде (новые технологии в диагностике, оценке эффективности лечения и прогнозе): Автореф. дисс.... д-ра мед. наук.— М., 2001.— 57 с.
3. *Geary D.F.* Attitudes of pediatric nephrologists to management of end-stage renal disease in infants // *J. Pediatr.*— 1998.— Vol. 133, № 1.— P. 268–272.
4. *Gordon I., Bruyn R.D.* Diagnostic imaging // *Pediatric Nephrology.*— 1999.— Vol. 13, № 5.— P. 377–391.
5. *Фархутдинов Р.Р., Лиховских В.А.* Хемилюминесцентные методы исследования свободнорадикального окисления в биологии и медицине.— Уфа, 1995.— 87 с.
6. *Ugarova N.N.* Research on bio and chemiluminescence // *J. Biolum. Chem.*— 1991.— Vol. 84, № 2.— P. 137.
7. *Фархутдинов Р.Р., Тевдорадзе С.И.* Методики исследования хемилюминесценции биологического материала на хемилюминометре ХЛ-003 // Методы оценки антиокислительной активности биологически активных веществ лечебного и профилактического назначения: Сб. докл. науч.-практ. семинара 14–15 сентября 2004 г.— М., 2005.— С. 147–154.
8. *Фархутдинов Р.Р., Лиховских В.А.* Прибор для регистрации хемилюминесценции // Методы оценки антиокислительной активности биологически активных веществ лечебного и профилактического назначения: Сб. докл. науч.-практ. семинара 14–15 сентября 2004 г.— М., 2005.— С. 155–172.
9. *Уикли Б.* Электронная микроскопия для начинающих.— М., 1975.— 324 с.
10. *Лукьянова Е.М.* Нефротоксичность антибиотиков у новорожденных // *Педиатрическая фармакология.*— 2003.— Т. 1, № 4.— С. 33–41.
11. *Навашин С.М.* Современное состояние науки об антибиотиках и перспективы ее развития // *Тер. арх.*— 1992.— Т. 64, № 8.— С. 4–8.
12. *Kuigh M.* Adverse drug reactions in neonates // *J. Clin. Pharmacol.*— 1994.— Vol. 34, № 2.— P. 128–135.

Поступила в редакцию 3.03.2006 г.
Рецензент *А.К.Гуревич.*

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 616-127-004:611.018.52:616-085

АУТОИММУННЫЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА И ВОЗМОЖНОСТИ ЭФФЕРЕНТНОЙ ТЕРАПИИ

В.А. Воинов

НИИ пульмонологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им.акад.И.П.Павлова, Россия

AUTOIMMUNE MECHANISMS OF ATHEROSCLEROSIS DEVELOPMENT AND ADVANTAGES OF EFFERENT THERAPY

V.A. Voinov

Pulmonology research institute of I.P.Pavlov St.-Petersburg state medical university, Russia

© В.А.Воинов, 2006 г.

В статье рассмотрены данные о роли аутоиммунных механизмов в развитии атеросклероза. Обосновано использование эфферентных методов в профилактике и лечении этого заболевания.

The article describes the role of autoimmune mechanisms in development of atherosclerosis. Efferent methods are proven to be effective in prevention and treatment of these diseases.

Атеросклероз — распространенное тяжелое заболевание, сопровождающееся сосудистыми расстройствами, основными причинами которых являются нарушения липидного обмена. Они выражаются в накоплении липопротеидов низкой и очень низкой плотности, холестерина, триглицеридов. Последствия этого — образование атеросклеротических бляшек в стенках сосудов с сужением их просвета — достаточно хорошо известны, так же как и главные их проявления: сужение коронарных сосудов — ишемическая болезнь сердца (ИБС), сужение сосудов мозга и нарушения мозгового кровообращения, сужение периферических сосудов, приводящее к гангрене конечностей.

Тем не менее в патогенезе атеросклероза известную роль играют и аутоиммунные факторы. Считается, что окисление липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) может изменять их антигенную структуру, что стимулирует появление аутоантител против этих структур с формированием иммунных комплексов, содержащих окисленные ЛПНП и аутоантитела. Эти комплексы способствуют накоплению эфиров холестерина в макрофагах и фибробластах с усилением синтеза интерлейкина-1 (ИЛ-1) и фактора некроза опухолей- α (ФНО- α).

Возбужденные макрофаги (моноциты) начинают адгезироваться к эндотелию сосудов и переходить в субэндотелиальное пространство, где высвобождение указанных цитокинов может играть ведущую роль во взаимодействии клеток эндотелия с мононуклеарами, приводящем к прямому или косвенному их повреждению, а также к пролиферации гладкомышечных клеток сосудистой стенки [1, 2].

Возможна связь между атеросклерозом и иммунным воспалением. Так, «межклеточные молекулы адгезии», выделяемые макрофагами, фиксируются к клеткам эндотелия сосудов и привлекают туда Т-лимфоциты и моноциты, а затем способствуют и миграции их в сосудистую стенку [3]. Кроме того, места поражения сосудов содержат отложения иммуноглобулинов и комплемента, включая литический «комплекс поражения мембран» С5в-С9, что указывает на активацию комплемента при атеросклерозе.

Бактериальная и вирусная инфекция также считается потенциально иницирующим фактором. Инфекция способствует увеличению вязкости крови, гиперкоагуляции, влияет на профиль липидов плазмы крови. Многие возбудители — *E. coli*, *Ch. pneumoniae* и цитомегаловирус — выделяют особые «термошоковые белки», против которых формируются антитела. Однако антигенные свойства этих белков оказываются близкими к характеристикам аутоантител человека, что способствует развитию «антигенной мимикрии». При этом антитела, выработанные против таких возбудителей, оказываются в роли антител против аутоантигенов, в частности — антигенов клеток эндотелия сосудов. Поскольку такие аутоантигены остаются на своем месте на протяжении всей жизни, то и сигналы к формированию данных аутоантител поддерживаются бесконечно [4].

Вышеизложенное заставляет предположить необходимость своевременного удаления таких антител против возбудителей еще в течение инфекционных процессов или сразу по их завершении, чтобы не успела закрепиться патологическая антигенная мимикрия.

Существенную роль в развитии поражений головного мозга при атеросклерозе могут играть нарушения проницаемости гематоэнцефалического барьера. При нарушении целостности эндотелия сосудов головного мозга возможен переход белков, фагоцитов и лимфоцитов в спинномозговую жидкость и ткань мозга. Деструкция сосудистой стенки сопровождается нарушением ее антигенной структуры, что может приводить к появлению специфических противосудистых аутоантител и иммунных комплексов с активированием лимфоцитов и высвобождением ряда цитокинов, которые, в свою очередь, еще больше нарушают проницаемость сосудов. Оседание ЦИК на биологических мембранах с развитием порочного круга способствует прогрессированию расстройств мозгового кровообращения [5]. В этих процессах немалую роль играют и антифосфолипидные аутоантитела [6].

Антифосфолипидные антитела — гетерогенная группа антител с различными свойствами, включающая в себя антитела, специфические для различных фосфолипид-связанных белков, а также реагирующие с фосфолипидными молекулами [7]. В частности, эти антитела нарушают взаимодействие тромбоцитов с эндотелием сосудов [8]. Экспериментально было доказано, что выделенные от больных с антифосфолипидным синдромом антитела связывают фосфолипиды и β_2 -гликопротеин I мембран клеток эндотелия сосудов и тромбоцитов, что приводит к их активации и предрасполагает к развитию тромбозов в месте воздействия [9].

Такие больные имеют более высокий риск возникновения тромбозов и их рецидивов. Наиболее опасны тромбозы сосудов мозга с развитием инсультов [6]. У 25% больных молодого возраста с инсультом можно обнаружить антикардиолипидные антитела [10, 11]. Возможна связь антифосфолипидного синдрома с отложением амилоида в стенках сосудов мозга и локальным ослаблением их механических свойств, вплоть до разрывов, являющихся причинами развития геморрагических инсультов в 10–15% случаев [12]. Считается, что церебральная ишемия, связанная с наличием антифосфолипидных антител, развивается у людей на несколько десятков лет моложе, чем пациенты с типичной церебральной ишемией, возникшей на почве атеросклероза. Нельзя исключить и связи деменции с сосудистыми расстройствами, вызванными антифосфолипидными антителами.

Антифосфолипидные антитела могут быть причиной развития ИБС и инфаркта миокарда [13–15]. При этом инфаркт миокарда вследствие как повреждения коронарных сосудов, так и коагулопатий на фоне нарушений липидного обмена и гиперхолестеринемии может возникать даже в молодом возрасте [16].

Антикардиолипидные антитела выявляются более чем у 70% пациентов молодого возраста с болезнью коронарных сосудов. У больных с антифосфолипидным синдромом наблюдается выраженная тенденция к атерогенезу. Антипротромбиновые антитела увеличивают риск развития инфаркта миокарда, а антитела против β_2 -гликопротеина I являются причиной возрастания агрегационной способности тромбоцитов. Это способствует гиперкоагуляции, что представляет особую опасность при наличии сужений сосудов [7].

Воздействие антифосфолипидных антител на β_2 -гликопротеин I, который является антиатерогенным фактором, может играть дополнительную роль в стимуляции атеросклероза при антифосфолипидном синдроме [17]. Прокоагулянтный статус, выражающийся в повышенной концентрации D-димеров на фоне расстройств транспорта липидов, ведет к повторным тромбозам коронарных сосудов у больных с инфарктом миокарда [18].

Возможно, что антифосфолипидные антитела возникают в результате системного артериального воспалительного процесса и являются частью аутоиммунного ответа на появление различных антигенов, модифицируемых пораженной атеросклерозом сосудистой стенкой [19].

Аутоиммунные механизмы задействованы и в самом патогенезе инфаркта миокарда. Ишемизированный миокард выбрасывает в сосудистое русло поврежденные белки — актин и тропомиозин, которые, не являясь постоянными ингредиентами крови, воспринимаются иммунной системой как чужеродные антигены, вследствие чего в течение первых двух недель после инфаркта запускается механизм воспроизводства антител против этих белков. Данный уровень воспроизводства антител удерживается в течение не менее 3 мес [20]. Кроме того, имеются свидетельства связи инфаркта миокарда с развитием такой аутоиммунной патологии, как антифосфолипидный синдром [21].

После инфаркта не только в зоне поражения, но и в «здоровых» участках сердечной мышцы и даже в циркуляции отмечается повышенная концентрация цитокинов (ИЛ-1, ФНО- α), что является одним из дополнительных факторов дисфункции миокарда [22].

В последнее время появились данные, свидетельствующие о важной роли иммунного воспаления в патогенезе острого коронарного синдрома. Нестабильная стенокардия характеризуется возрастанием содержания «острофазовых» белков: фибриногена, С-реактивного белка, сывороточного белка амилоида А и цитокинов (ИЛ-6). Кроме того, ИЛ-1 также вовлекается в воспалительный процесс, как индуктор ИЛ-6 и ИЛ-8,

экспрессии факторов свертывания крови и ингибитора фибринолиза, эндотелиальных молекул адгезии, возбуждающих, в свою очередь, трансэндотелиальный пассаж нейтрофилов. При этом ИЛ-1 α выделяется на поверхности активированных макрофагов, а ИЛ-1 β — из активированных тромбоцитов. Повышение содержания ИЛ-1Ra и ИЛ-6 в течение 48 ч от начала приступа стенокардии способствует развитию более тяжелых осложнений, а его снижение — улучшению состояния больного [23].

Отдельно выделяют синдром Снеддона, для которого также характерны ишемические инсульты, периферические тромбозы со специфическими проявлениями — кожными сетчатыми ливедо — тромбозы мелких кожных сосудов, распространяющихся в виде сеточки по поверхности кожи, чаще нижних конечностей. При гистологическом исследовании выявляются невоспалительные тромбозы мелких артерий и вен кожи и подкожной клетчатки. Кожные проявления могут быть первыми симптомами антифосфолипидного синдрома. У 37% таких больных в дальнейшем развиваются системные тромбозы. При этом, наряду с волчаночным антикоагулянтом и антителами к кардиолипину, выявляются и антитела к эндотелию сосудов [24].

Во всех этих случаях ведущим механизмом развития болезни является накопление аутоиммунных, атерогенных и других биологически активных факторов, при котором медикаментозная терапия практически бессильна. Определенного терапевтического эффекта можно достигнуть применением статинов. Однако чаще всего лечение ограничивается симптоматической терапией, направленной на расширение суженных сосудов. Эту же цель преследуют и хирургические методы борьбы с атеросклеротическими окклюзионными заболеваниями сосудов.

По-настоящему патогенетической представляется только эфферентная терапия. С учетом достаточно медленных темпов воспроизводства и накопления атерогенных продуктов, а также наличия аутоиммунных механизмов патогенеза атеросклероза, периодические курсы эфферентной терапии позволяют поддерживать приемлемую концентрацию патологических продуктов и более стойкую ремиссию, особенно в случаях, когда еще не произошли необратимые органические расстройства кровообращения [25–28]. В этих случаях оправдано даже проведение профилактических курсов плазмафереза (ПА) в сочетании с ультрафиолетовым облучением крови до двух раз в год [29].

Проведение ПА с удалением за курс до 3,8 л плазмы снижает частоту рецидивов тромбозов [30]. А.П.Ельчанинов и соавт. (1999, 2003) [31, 32] у 41 больного с острыми центральными ней-

роишемическими процессами на фоне выявленных признаков антифосфолипидного синдрома добились более быстрого регресса проводниковых и общемозговых нарушений с помощью ПА, по сравнению с контрольной группой пациентов, леченных только с помощью инстенона. Плазмаферез особенно показан при «катастрофическом» течении антифосфолипидного синдрома с развитием полиорганной недостаточности [33, 34].

Своевременное проведение курса ПА на стадии нестабильной стенокардии позволяет предотвратить развитие инфаркта миокарда [35]. После курса ПА происходит нормализация содержания молекул средней молекулярной массы, коагулограммы, липидного профиля, снижается суточное количество приступов стенокардии, повышается чувствительность к медикаментозной терапии и наблюдается достаточно стойкое клиническое улучшение [36, 37]. Кроме того, ПА способствует нормализации агрегатного состояния крови: исчезновению тромбоцитарных микроагрегатов, улучшению «деформабильности» эритроцитов и вязкости крови [38, 39].

Такая лечебная тактика обоснована и при развитии инфаркта миокарда, когда эфферентные методы способствуют как детоксикации (выведение острофазовых белков и БАВ, возникающих при болевом шоке и стрессе), так и удалению атерогенных факторов. Кроме того, в результате сенсбилизации антигенами, поступающими из некротизированных участков миокарда, через 2–4 недели после инфаркта возможно развитие перикардита, плеврита и пневмонита (синдрома Дресслера). Риск возникновения этих осложнений также купируется после курса ПА (снижается количество лейкоцитов, в 2,5 раза уменьшается СОЭ и в 3 раза сокращается количество эозинофилов) [40].

Из методов эфферентной терапии используются сорбционные (гемо-, плазмо- и энтеросорбция), аферезные (плазмаферез) и их сочетания, включая криопреципитацию [41–43]. Гепарин-индуцированная экстракорпоральная преципитация холестерина (heparin-induced extracorporeal LDL precipitation — HELP-аферез), липопротеидов, триглицеридов, фибриногена и других «острофазовых» белков улучшает реологические свойства крови, в то время как концентрация липопротеидов высокой плотности при использовании этого метода снижается незначительно и кратковременно [44, 45].

Тем не менее, с учетом достаточно большого разнообразия накапливающихся патологических продуктов: липопротеидов, апопротеидов, холестерина, триглицеридов, продуктов перекисного окисления липидов, среднемoleкулярных пептидов, кининов, ЦИК, а возможно, и каких-ли-

бо аутоантител, наиболее полного терапевтического эффекта можно ожидать и от проведения обычного плазмафереза, когда с удаляемой плазмой крови на 100% извлекаются и все находящиеся в ней продукты [46]. При этом в крови пациентов содержание холестерина снижается на 25%, триглицеридов — на 10%, фибриногена — на 18%, значительно улучшаются клинические показатели [47–49].

Даже после выполнения аортокоронарного шунтирования нельзя считать задачу лечения ИБС решенной, поскольку механизмы патогенеза атеросклеротического сужения сосудов продолжают действовать. В этих случаях плазмаферез также не теряет своего значения: позволяет на 50% снизить дозы медикаментов, увеличить до 96% 5-летнюю выживаемость таких пациентов и на 35,4% снизить развитие у них в течение 5 лет повторных инфарктов миокарда, повысить толерантность к физическим нагрузкам и улучшить качество их жизни [50]. Проведение ПА в послеоперационном периоде после аортокоронарного шунтирования является важным средством профилактики прогрессирования ИБС у таких больных [51].

В последние годы все большее распространение получает менее травматичный метод — чрескожная чреспросветная ангиопластика коронарных артерий. Однако и после ее выполнения высокой остается частота ранней окклюзии и рестенозов этих сосудов в результате развития тромбозов, поскольку для таких состояний характерны гиперкоагуляция, повышенная агрегация тромбоцитов и вязкость крови на фоне высокого содержания атерогенных липидов. Поэтому представляется целесообразным включение ПА в схему предоперационной подготовки таких больных и послеоперационной профилактики ранних рестенозов коронарных сосудов [52]. П.И.Данилюк и соавт. (2002) [53] проводили курсы ПА у 89 больных с гиперлипидемией после операций аортокоронарного шунтирования или коронарной ангиопластики, что улучшило показатели липидного обмена (снижение содержания триглицеридов на 36,2%, общего холестерина — на 44,5%, пре- β -липопротеидов — на 46,7%). А.В.Копелец и соавт. (2003) [54], проводя курсы ПА через 6–20 мес после коронаропластики, отмечали снижение концентрации IgM и ЦИК, а также таких цитокинов, как ФНО- β и ИЛ-1.

Еще более показанным является проведение плазмафереза у больных с ИБС на фоне сахарного диабета. Е.И.Соколов и соавт. (1999) [55] после проведения курсов ПА у 87% больных со стенокардией напряжения III функционального класса, резистентной к проводимой ранее лекарственной терапии, отмечали снижение интенсивности болевого синдрома и нормализацию

показателей ЭКГ. Возможно, этому способствовало улучшение реологических свойств крови с нормализацией перфузии миокарда. Существенно улучшался и периферический кровоток в нижних конечностях, особенно у больных с диабетическими ангиопатиями.

Практически постоянным спутником атеросклероза сосудов является артериальная гипертензия (гипертоническая болезнь). При некоторых формах артериальной гипертензии, в частности первичной (эссенциальной) гипертензии, ведущую роль играют аутоиммунные механизмы [56]. Повышенная концентрация IgG, наблюдаемая у 20–40% таких больных, сопровождается увеличением содержания аутоантител к α_1 -адренорецепторам. Кроме того, у этих пациентов определяется высокая концентрация аутоантител к нуклеарным структурам и гладким мышцам [57]. Артериальная гипертензия характеризуется и накоплением триглицеридов и липопротеида (а) [58].

Плазмаферез применяется и в терапии гипертонической болезни [59, 60]. И.Г.Ализаде и Н.Т.Караева (1996) [61] отмечали, что после курса ПА практически у всех больных снижалось артериальное давление (особенно после первого сеанса), прекращались головные боли, головокружения, боли в области сердца. При этом дозы гипотензивных препаратов можно было снизить примерно на 54%, а у некоторых пациентов — и полностью отменить их. После выписки положительный терапевтический эффект сохранялся до 1 года.

Эфферентную терапию используют также в лечении нарушений сердечного ритма — как приступов мерцательной аритмии, так и экстрасистолии. При этом выполнение курсов ПА у 80% больных способствовало прекращению или урежению этих приступов на период от 1,2 до 16,8 мес [62]. Причиной терапевтической эффективности ПА авторы считают улучшение реологических свойств крови, коррекцию дислипидемии и удаление ЦИК, увеличивающих риск развития аритмий.

Таким образом, представленный анализ убедительно показывает существенную роль аутоиммунных механизмов в развитии атеросклероза и его наиболее опасных осложнений. Эфферентная терапия может играть весьма существенную роль в их лечении, а среди ее методов наиболее простым и безопасным является плазмаферез. Обычно проводятся курсы из четырех сеансов ПА с удалением каждый раз 25–30% объема циркулирующей плазмы (700–900 мл), за курс удаляется до 1,0–1,5 ОЦП. В некоторых случаях, особенно при исходно высокой концентрации липопротеидов и триглицеридов, возможно проведение так называемого программного плазмафереза, когда после основного курса из четырех

сеансов затем выполняют по одной процедуре через каждые 2–3 недели (как принято в практике службы крови при донорском ПА). Это позволяет не только снижать концентрацию атерогенных факторов, но и удерживать этот уровень в течение более продолжительного периода.

Еще в недавнем прошлом такие процедуры могли проводиться только в крупных специализированных центрах. Сегодня промышленный выпуск плазмофильтров ПФМ-01-ТТ «Роса» и портативных аппаратов «Гемофеникс», налаженный отечественной компанией «Трепкор

Технолоджи» (Москва), позволяет проводить мембранный плазмаферез практически в любых лечебных учреждениях вплоть до муниципального звена.

Простота и безопасность методик дают возможность выполнять плазмаферез как в отделениях интенсивной терапии по экстренным показаниям, даже при нестабильной гемодинамике, так и в плановом порядке [63]. Возможно также амбулаторное проведение профилактических и поддерживающих курсов мембранного плазмафереза в условиях дневного стационара [27].

ЛИТЕРАТУРА

1. *Lopes-Virella M.F., Virella G.* Atherosclerosis and autoimmunity // *Clin. Immunol. Immunopathol.*— 1994.— Vol. 73, № 2.— P. 155–167.
2. *Mironova M., Virella G., Virella-Lowell I., Lopes-Virella M.F.* Anti-modified LDL antibodies and LDL-containing immune complexes in IDDM patients and healthy controls // *Clin. Immunol. Immunopathol.*— 1997.— Vol. 85, № 1.— P. 73–82.
3. *Watanabe T., Fau J.* Atherosclerosis and inflammation. Mononuclear cell recruitment and adhesion molecules with reference to the implication of ICAM-1/LFA-1 pathway in atherogenesis // *Int. J. Cardiol.*— 1998.— Vol. 66, Suppl. 1.— P. 45–53.
4. *Mayr M., Metzler B., Kiechl S. et al.* Endothelial cytotoxicity mediated by serum antibodies to heat shock proteins of *Escherichia coli* and *Chlamydia pneumoniae*. Immune reactions to heat shock proteins as a possible link between infection and atherosclerosis // *Circulation.*— 1999.— Vol. 99, № 12.— P. 1560–1566.
5. *Мартынова Г.И.* Клинико-иммунологические исследования при хронической недостаточности мозгового кровообращения атеросклеротического генеза: Автореф. дисс. ... д-ра. мед. наук.— М., 1999.— 46 с.
6. *Tanne D., D'Olhaberriague L., Schultz L.R. et al.* Anticardiolipin antibodies and their associations with cerebrovascular risk factors // *Neurology.*— 1999.— Vol. 52, № 7.— P. 1368–1373.
7. *Kandiah D.A., Sali A., Sheng Y. et al.* Current insight into the «antiphospholipid» syndrome: clinical, immunological, and molecular aspects // *Adv. Immunol.*— 1998.— Vol. 70.— P. 507–563.
8. *Sallah S.* Inhibitors to clotting factors // *Ann. Hematol.*— 1997.— Vol. 75, № 1–2.— P. 1–7.
9. *Pierangeli S.S., Colden-Stanfield M., Liu X. et al.* Antiphospholipid antibodies from antiphospholipid syndrome patients activate endothelial cells in vitro and vivo // *Circulation.*— 1999.— Vol. 99, № 5.— P. 1997–2002.
10. *D'Olhaberriague L., Levine S.R., Salowich-Palm L. et al.* Specificity, isotype, and titer distribution of anticardiolipin antibodies in CNS diseases // *Neurology.*— 1998.— Vol. 51, № 5.— P. 1376–1380.
11. *Glueck C.J., Lang J.E., Tracy T. et al.* Evidence that anticardiolipin antibodies are independent risk factors for atherosclerotic vascular disease // *Amer. J. Cardiol.*— 1999.— Vol. 83, № 10.— P. 1490–1494.
12. *Greenberg S.M., Hyman B.T.* Cerebral amyloid angiopathy and apolipoprotein E: bad news to the good allele? // *Ann. Neurol.*— 1997.— Vol. 41, № 6.— P. 701–702.
13. *Коняев Б.В.* Антифосфолипидный синдром // *Клин. мед.*— 1997.— № 4.— С. 52–54.
14. *Насонов Е.Л., Баранов А.А., Шилкина Н.П. и др.* Патология сосудов при антифосфолипидном синдроме.— М.; Ярославль, 1995.— 162 с.
15. *Krnie-Barrie S., O'Connor C.R., Looney S.W. et al.* A retrospective review of 61 patient with antiphospholipid syndrome. Analysis of factors influencing recurrent thrombosis // *Arch. Intern. Med.*— 1997.— Vol. 157, № 18.— P. 2101–2108.
16. *Карпов Ю.А., Насонов Е.Л., Вильчинская М.Ю. и др.* Проявления ИБС и состояние коронарных сосудов у больных с антифосфолипидным синдромом // *Тер. арх.*— 1995.— Т. 67, № 10.— С. 27–31.
17. *Hasunuda Y., Matsuura E., Makita Z. et al.* Involvement of β_2 -glycoprotein I and anticardiolipin antibodies in oxidatively modified low-density lipoprotein uptake by macrophages // *Clin. Exp. Immunol.*— 1997.— Vol. 107, № 3.— P. 569–573.
18. *Moss A.J., Goldstein R.E., Marden V. et al.* Thrombogenic factors and recurrent coronary events // *Circulation.*— 1999.— Vol. 99, № 19.— P. 2517–2522.
19. *Макацария А.Д., Кодзасова З.А., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х.* Катастрофический антифосфолипидный синдром в акушерской практике // *Критические состояния в акушерстве, гинекологии и неонатологии: Сб.— М., 2003.— С. 31–32.*
20. *Melguizo C., Prados J., Velez C. et al.* Clinical significance of antiheart antibodies after myocardial infarction // *Jap. Heart J.*— 1997.— Vol. 38, № 6.— P. 779–786.

21. Ho Y.-L., Chen M.-F., Wu Ch.-Ch. et al. Successful treatment of acute myocardial infarction by thrombolytic therapy in a patient with primary antiphospholipid antibody syndrome // *Cardiology*.— 1996.— Vol. 87, № 4.— P. 354–357.
22. Irwin M.W., Mak S., Mann D.L. et al. Tissue expression and immunolocalization of tumor necrosis factor- α in postinfarction dysfunctional myocardium // *Circulation*.— 1999.— Vol. 99, № 11.— P. 1492–1498.
23. Biasucci L.M., Liuzzo G., Fantuzzi G. et al. Increasing levels of interleukin (IL)-1Ra and IL-6 during the first 2 days of hospitalisation in unstable angina are associated with increased risk of in-hospital coronary events // *Circulation*.— 1999.— Vol. 99, № 16.— P. 2079–2084.
24. Калашишкова Л.А., Саложин К.В., Насонов Е.Н. и др. Антитела к эндотелию сосудов при синдроме Снеддона // *Тер. арх.*— 1996.— Т. 68, № 4.— С. 54–56.
25. Гаврилов О.К., Новоженова Т.В., Мягкова М.А., Федосеев А.Н. Влияние плазмафереза и плазмосорбции на уровень естественных антител к биологически активным соединениям у больных стенокардией // *Сорбционные, электрохимические и гравитационные методы в современной медицине: Сб.*— М., 1999.— С. 23–24.
26. Коновалов Г.А., Чебышев А.Н. и др. Применение методов плазмафереза при гиперхолестеринемии и ИБС // *Тез. докл. VI конф. Моск. общ-ва гемафереза.*— М., 1998.— С. 131.
27. Постников А.А., Божьев А.А., Галкиги И.В. и др. Плазмаферез у больных ишемической болезнью сердца в стационарных и амбулаторных условиях // *Тез. докл. X конф. Моск. общ-ва гемафереза.*— М., 2002.— С. 173–174.
28. Чебышев А.Н., Коновалов Г.А., Смольников И.С. и др. Возможность и безопасность длительного афереза липопротеидов низкой плотности у пациентов с атеросклерозом крупных артерий и гиперхолестеринемией, резистентных к диете и медикаментозной терапии // *Тр. XII конф. Моск. общ-ва гемафереза.*— М., 2004.— С. 78.
29. Филько В.Н., Перетягин С.В., Тваладзе И.А. Лечебный плазмаферез в сочетании с ультрафиолетовым облучением крови у больных с ИБС, гиперхолестеринемией // *Тез. докл. VII конф. Моск. общ-ва гемафереза.*— М., 1999.— С. 140.
30. Баркаган З.С., Бельх В.И., Тарасова Н.И. и др. Эффективность этапного плазмоцитафереза у больных иммунными тромбофилиями // *Тез. докл. VI конф. Моск. общ-ва гемафереза.*— М., 1998.— С. 114.
31. Ельчанинов А.П., Серков В.Ф., Эстрина М.А., Гендель Л.Л. Возможности эфферентной терапии в лечении антифосфолипидного синдрома // *Тез. докл. VII конф. Моск. общ-ва гемафереза.*— М., 1999.— С. 56–57.
32. Ельчанинов А.П., Гендель Л.Л., Беленький Л.М. и др. Эфферентная терапия в комплексном лечении больных в остром периоде ишемического инсульта, ассоциированного с волчаночным антикоагулянтом (первичный антифосфолипидный синдром) // *Эфферентная терапия.*— 2003.— Т. 9, № 1.— С. 80–81.
33. Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Вопросы патогенеза тромбофилии и тромбозов у больных с антифосфолипидным синдромом // *Акуш. и гин.*— 1999.— № 2.— С. 13–18.
34. Решетняк Т.М. Антифосфолипидный синдром: диагноз и принципы терапии // *Consilium medicum.*— 2002.— Т. 4, № 8.— С. 408–415.
35. Кубенский Г.Е. Клиническая эффективность мембранного плазмафереза у больных нестабильной стенокардией: Автореф. дисс.... канд. мед. наук.— М., 1998.— 24 с.
36. Мифтяхова Р.И., Самерзин В.В., Сальченко В.А. Плазмаферез в лечении нестабильной стенокардии // *Эфферентная терапия.*— 2003.— Т. 9, № 1.— С. 101–102.
37. Соловьева И.Н., Андрианова М.Ю., Рагимов А.А. Динамика токсинов среднемoleкулярной массы у пациентов с ишемической болезнью сердца в процессе плазмафереза // *Тез. докл. VIII конф. Моск. общ-ва гемафереза.*— М., 2000.— С. 83.
38. Гаврилов О.К., Залецкий Л.Л., Борзова Л.В., Лекотмахер С.С. Плазмаферез как метод полифункциональной коррекции агрегатного состояния крови // *Тез. докл. IX конф. Моск. общ-ва гемафереза.*— М., 2001.— С. 14–15.
39. Гаврилов О.К., Климович Л.Г., Добашина А.Н. и др. Противотромботический эффект методов гемафереза в комплексной терапии больных ИБС и его ограничения // *Тез. докл. X конф. Моск. общ-ва гемафереза.*— М., 2002.— С. 159.
40. Гофман Е.А. Применение плазмафереза после использования тромболитиков при инфаркте миокарда // *Тез. докл. XI конф. Моск. общ-ва гемафереза.*— М., 2003.— С. 24.
41. Абдуллаев А.А., Кузнецов А.Н., Люсов В.А. Сочетанное использование плазмосорбции и энтеросорбции в комплексном лечении больных в остром периоде инфаркта миокарда // *Тер. арх.*— 1995.— Т. 67, № 6.— С. 11–14.
42. Гуревич К.Я., Костюченко А.Л. Экстракорпоральная гемокоррекция в клинической медицине.— СПб., 1991.— 26 с.
43. Шевченко И.А., Кельман Е.В. Применение плазмафереза в кардиологической клинике // *Лечебный плазмаферез: Сб.*— СПб., 1997.— С. 53.
44. Климов А.Н., Денисенко А.Д., Константинов В.О., Строкينا Т.Ю. Экстракорпоральная гепариновая криоплазмопреципитация (ЭГКП) — метод удаления иммунных комплексов и других атерогенных субстанций у больных атеросклерозом // *Сорбционные, электрохимические и гравитационные методы в современной медицине: Сб.*— М., 1999.— С. 48–49.

45. Соколов А.А., Костюченко А.Л., Гуревич К.Я., Белоцерковский М.В. Эфферентная терапия в комплексном лечении болезней накопления.— СПб., 1998.— 69 с.
46. Габинский Я.Л., Гофман Е.А., Яковлева С.В. Применение фильтрационного плазмафереза в комплексном лечении семейной гиперлипидемии // Тез. докл. VII конф. Моск. общ-ва гемафереза.— М., 1999.— С. 43.
47. Кухарчук В.В., Балахонова Т.В., Погорелова О.А. и др. Влияние плазмафереза на эндотелиальную дисфункцию у больных семейной гиперхолестеринемией // Тез. докл. VII конф. Моск. общ-ва гемафереза.— М., 1999.— С. 66.
48. Постников А.А., Божьев А.А., Горбунова Н.А. и др. Гемореологические, циркуляторные, диффузионные и коагулологические эффекты плазмафереза у больных ишемической болезнью сердца // Тр. XII конф. Моск. общ-ва гемафереза.— М., 2004.— С. 46.
49. Соловьева И.Н., Рагимова А.А., Михайлов Ю.Е. и др. Значение плазмафереза у больных ишемической болезнью сердца // Тез. докл. VI конф. Моск. общ-ва гемафереза.— М., 1998.— С. 26.
50. Кривоzubов Е.Ф. Вторичная профилактика ишемической болезни сердца у больных с постинфарктным кардиосклерозом после операции аортокоронарного шунтирования: Автореф. дисс... д-ра мед. наук.— М., 1997.— 43 с.
51. Константинова Е.Э., Шестакова Л.Т., Толстая Д.И. и др. Эффективность применения плазмафереза для коррекции реологических свойств крови и состояния микроциркуляции в послеоперационном периоде аортокоронарного шунтирования // Тез. докл. II Всеросс. конференции «Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии».— М., 2005.— С. 172–173.
52. Морозов Б.Н., Могирева И.А., Залем И.А. и др. Применение плазмафереза у больных с коронарной ангиопластикой // Тез. докл. VII конф. Моск. общ-ва гемафереза.— М., 1999.— С. 96.
53. Данилюк П.И., Кучмистая В.С., Клименко Н.В. и др. Значение гравитационного плазмафереза в комплексной коррекции нарушений липидного обмена у больных, оперированных по поводу ишемической болезни сердца // Тез. докл. X конф. Моск. общ-ва гемафереза.— М., 2002.— С. 181.
54. Копелец А.В., Четкин А.В., Вильянинов В.Н. и др. Экстракорпоральная иммунокоррекция у больных после хирургической реваскуляризации миокарда // Эфферентная терапия.— 2003.— Т. 9, № 1.— С. 92.
55. Соколов Е.И., Заботнов В.И., Трушкин А.В. и др. Применение лечебного плазмафереза у больных ИБС со стабильной стенокардией напряжения III–IV ФК и инсулиннезависимым сахарным диабетом // Тез. докл. VII конф. Моск. общ-ва гемафереза.— М., 1999.— С. 132.
56. Насонов Е.Л., Карпов Ю.А., Алекберова З.С. и др. Артериальная гипертензия и антифосфолипидный синдром // Тер. арх.— 1996.— Т. 68, № 2.— С. 37–39.
57. Luther H-P., Homuth V., Wallukat G. α_1 -Adrenergic receptor antibodies in patients with primary hypertension // Hypertension.— 1997.— Vol. 29, № 2.— P. 678–682.
58. Мингазетдинова Л.Н., Юсупова Р.М., Сахаутдинова Г.М. и др. Артериальная гипертензия и липидный синдром у лиц пожилого возраста // Мат. I Российского науч. форума «Геронтология XXI века».— М., 2001.— С. 23–24.
59. Гаврилов А.О., Епифанова Н.Ю., Королев М.Л. и др. Регуляция системных нарушений агрегатного состояния крови у больных пожилого и старческого возраста.— М., 2003.— 113 с.
60. Табакьян Е.А., Заруба А.Ю., Кухарчук В.В. Плазмаферез в лечении рефрактерной артериальной гипертензии // Тез. докл. XI конф. Моск. общ-ва гемафереза.— М., 2003.— С. 60.
61. Ализаде И.Г., Караева Н.Т. Влияние плазмафереза на показатели центральной гемодинамики и мозгового кровообращения у больных гипертонической болезнью // Клини. мед.— 1996.— Т. 74, № 5.— С. 32–33.
62. Недоступ А.В., Панасюк В.В., Болдырев Д.А. и др. Применение экстракорпоральной очистки крови для лечения нарушений сердечного ритма // Тер. арх.— 1996.— Т. 68, № 4.— С. 9–11.
63. Воинов В.А. Эфферентная терапия. Мембранный плазмаферез.— М., 2002.— 270 с.

Поступила в редакцию 3.02.2006 г.
Рецензент М.Я. Малахова.

МЕДИЦИНСКАЯ ЭКОЛОГИЯ

УДК 57.088.7:616-039.71

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ Часть II

А.П.Щербо, А.В.Киселев

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, Россия

GENETIC MONITORING IN MEDICAL ECOLOGY Part II

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.

There were reviewed the preconditions for observation and hygienic assessment of environment factors mutagenicity, performed and rationalized an ecologo-genetic monitoring partials: mutagenicity assessment in the hygienic rating process, definition of gene toxicants in the environment objects. There were presented materials on assessment of the population genetic health — observation of morphologic anomalies, bioindication of mutagenic effects in population, modern systemization of ecologo-genetic markers of pollution effects on human health was suggested. In accordance with the findings there suggested the conception and an algorithm of ecologo-genetic research.

Оценка генетического здоровья населения

Эта часть эколого-генетического мониторинга базируется на эпидемиологическом анализе частоты патологии у человека, связанной с мутагенными эффектами, и на индикации мутагенных эффектов и их предикторов (цитогенетика, оксидантный статус, психологическое тестирование) у человека.

Собственный опыт участия авторов в формировании системы социально-гигиенического мониторинга в Санкт-Петербурге и Ленинградской области свидетельствует о недостаточности специальной информации для решения этих задач на территориальном уровне субъекта федерации и его районов. Для эффективного решения медико-экологических задач с их генетической составляющей в системе СГМ необходим переход к анализу персонифицированного учета случаев заболеваний. Сегодня эта инфор-

мация в основном поддерживается следующими ресурсами, оставаясь при этом недостаточно доступной:

- Фонд обязательного медицинского страхования (ФОМС);
- регистры Медицинского информационно-аналитического центра (МИАЦ) при администрации Санкт-Петербурга;
- учетно-отчетные материалы медико-генетических центров.

Важность персонифицированной информации была неоднократно показана нами при выполнении целевых работ по анализу заболеваемости детей Адмиралтейского района Санкт-Петербурга в связи с загрязнением атмосферного воздуха промышленными предприятиями и автотранспортом, по оценке медико-экологической ситуации, связанной с загрязнением почвы в г. Кронштадте, при обосновании санитарно-защитной зоны Киришского НПЗ и в ряде других работ.

Изучение морфологических аномалий

В условиях современного техногенного пресинга более чем актуальной становится работа по изучению частоты морфологических аномалий, главным образом у новорожденных, как эпидемиологического показателя мутагенного воздействия. К их числу относятся врожденные морфогенетические варианты и врожденные пороки развития.

Врожденные морфогенетические варианты (ВМГВ) — это такие морфологические микроаномалии органа, которые выходят за пределы нормальных вариаций или находятся у границ нормального строения, не нарушая при этом его функции (в отличие от врожденных пороков развития).

ВМГВ встречаются и у людей без какой-либо наследственной патологии, но наличие у пациента более пяти таких признаков указывает на необходимость более внимательного его обследования на предмет врожденной или наследственной патологии [1, 2].

Согласно международным критериям, фиксируются и подлежат учету 87 четко распознаваемых микропризнаков, отнесенных к ВМГВ, со стороны: кожи и туловища (добавочные соски, ангиомы, пигментные пятна, депигментация, алопеция и др.), глаз (монголоидный разрез, асимметрия, голубые склеры, птоз и др.), а также со стороны мышц, конечностей, черепа, носа, ушей, зубов и т. д.

Экологическая обусловленность частоты ВМГВ представлена в табл. 1 [3, 4].

ков, полученных в других экологически неблагоприятных регионах. Оценивая эти относительно невысокие показатели ВМГВ (не более пяти на одного ребенка), следует иметь в виду, что, как подчеркивает Н.П.Бочков [3], «популяционные генетические процессы обладают большой силой инерции, поэтому не следует ожидать, что мутационный процесс и экогенетические реакции в течение 1–2 поколений могут вызвать опасный «взрыв» наследственности человека или резкое увеличение частоты наследственных болезней». Тем не менее все же отмеченные экогенетические тренды должны привлекать внимание специалистов как клинической, так и профилактической медицины.

Врожденные пороки развития (ВПР) характеризуются морфологическими дефектами органов, их частей или областей тела, приводящими к нарушению их функций. Мониторинг ВПР в нашей стране регулируется соответствующими директивными документами [5, 6]. Согласно этим документам, учету подлежат 19 нозологических форм ВПР, сведения о которых должны быть отражены в официальных документах родильных домов, поликлиник, детских больниц, патологоанатомических отделений и некоторых других дополнительных источниках информации.

Среди данных социально-гигиенического мониторинга, характеризующих состояние здоровья населения Санкт-Петербурга, имеют место лишь весьма общие сведения о ВПР, не предполагающие их использования в анализе причинно-следственных эколого-генетических связей (табл. 2, 3).

Таблица 1

Влияние загрязнений атмосферы на возникновение малых аномалий развития (по Н.П.Бочкову, 2004)

Город	Степень загрязнения атмосферы	Среднее количество малых аномалий развития на 1 ребенка
Москва	Высокая	3,42
Новомосковск	Умеренная	2,91
Ярославль	Умеренная	2,63
Плавск	Низкая	1,84
Новozyбков	Низкая	1,84

Как видно из приведенных данных, обследование детей в городах с разной экологической обстановкой показало, что количество ВМГВ на одного ребенка на относительно благоприятных территориях в два раза меньше, чем в городах с загрязненной атмосферой. По данным Ю.А.Резавовой и соавт., полученным в г. Чапаевске, атмосфера которого характеризуется высокой нагрузкой стойкими органическими загрязнителями (СОЗ), среднее количество ВМГВ на одного ребенка составило для мальчиков 4,5, для девочек — 4,4, что превышает величины этих призна-

Недостаточность подобных данных диктует необходимость значительного фактического расширения мониторинга ВПР в рамках СГМ, для чего существует немало убедительных научно-методологических проработок [7–11]. В этой связи С.П.Сайченко и соавт. [12] подчеркивают, что «распространение мультифакториальной врожденной патологии как маркера экозависимого самоускоряющегося накопления генетического груза популяций должно быть одним из объектов социально-гигиенического мониторинга». В работе отмечается, что при достаточно

Таблица 2

Динамика регистрации врожденных аномалий по годам на 1000 жителей

Характер заболеваемости	Санкт-Петербург								Россия, 2002
	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	
В общей заболеваемости взрослых (18 лет и старше)	1,19	1,43	1,49	1,74	1,69	1,53	1,42	1,43	1,38
в том числе врожденные аномалии системы кровообращения	0,53	0,64	0,69	0,70	0,69	0,63	0,60	0,55	0,65
В первичной заболеваемости взрослых (18 лет и старше)	0,16	0,17	0,14	0,21	0,16	0,15	0,16	0,25	0,21
в том числе врожденные аномалии системы кровообращения	0,02	0,03	0,03	0,02	0,03	0,03	0,03	0,02	0,04
В общей заболеваемости детей и подростков (0–17 лет)	27,56	30,45	33,72	35,42	36,28	38,38	38,57	36,72	21,88
в том числе врожденные аномалии системы кровообращения	8,00	8,77	9,49	9,22	9,92	10,31	9,99	10,38	6,75
В первичной заболеваемости детей и подростков (0–17 лет)	5,54	6,71	7,70	7,59	7,25	7,87	7,79	7,42	6,89
в том числе врожденные аномалии системы кровообращения	0,87	0,98	1,03	0,94	1,03	1,24	1,39	1,41	1,33

Таблица 3

Доля врожденных аномалий в структуре заболеваемости (%)

Характер заболеваемости	Санкт-Петербург		Россия
	1996 г.	2003 г.	
В общей заболеваемости взрослых (18 лет и старше)	0,11	0,11	0,11
В первичной заболеваемости взрослых (18 лет и старше)	0,04	0,05	0,03
В общей заболеваемости детей и подростков (0–17 лет)	1,57	1,66	1,13
В первичной заболеваемости детей и подростков (0–17 лет)	0,43	0,46	0,48

полном выявлении врожденных пороков и аномалий пораженность детей может достигать 6% (обычно уровень ВПР регистрируется в диапазоне 10–20 на 1000, т. е. 1–2%). При этом чисто генетические пороки с простым типом наследования занимают в структуре патологии не более 20%, остальную долю составляют пороки полигенного, мультифакториального генеза, возникающие в результате совместного воздействия наследственных и экзогенных факторов.

Итак, мониторинг ВПР расценивается как быстродействующую предупреждающую систему, посредством которой можно выявлять территории с повышенной частотой ВПР и таким образом осуществлять контроль над средовыми факторами, выявлять причины возникновения ВПР и их связь с потенциальными мутагенами, большая часть которых является результатом техногенной деятельности человека. Отсюда мониторинг может рассматриваться как одно из главных средств профилактики ВПР за счет решения основных задач:

— определение частоты ВПР в популяции;

— изучение динамики частоты ВПР;
 — проведение эпидемиологических исследований ВПР;
 — изучение этиологии ВПР;
 — выявление и контроль новых мутагенных и тератогенных факторов окружающей среды;
 — оценка эффективности программ пренатальной диагностики и первичной профилактики.

В ходе наших исследований эколого-гигиенической ситуации в ряде районов Санкт-Петербурга (Кронштадт, Адмиралтейский, Невский и другие) было выявлено, что последствия генетических повреждений для здоровья адекватно взаимосвязаны с уровнями техногенной нагрузки на те или иные территории, что отразилось в статистически достоверных трендах нарушений здоровья, обусловленных средой обитания. Эти исследования, включая данные генетического мониторинга, послужили основанием для принятия ряда управленческих решений. Так, в Адмиралтейском районе был расселен жилой квартал по ул. Розенштейна, в Кронштадте была

разработана и внедрена программа изучения врожденных аномалий.

При разработке этой программы был использован наш предшествующий опыт совместных исследований с гигиенистами Алтайского края, где было выявлено, что наибольшее количество случаев ВПР приходится на населенные пункты городского типа (73,4%), причем этот показатель у горожан в 1,5 раза выше, чем аналогичный по краю в целом. Такой подход к оценке согласуется с правилом, согласно которому сравнение изучаемых когорт следует проводить по показателю «доля лиц с уровнем генетических повреждений, превышающим средние популяционные частоты» [13, 14]. Наибольшее количество случаев ВПР у детей (плода) приходилось на гипоспадию (21,5%), дефекты, выразившиеся в укорочении конечности (15,7%), множественные врожденные аномалии, не квалифицированные в других рубриках (14,5%), синдром Дауна (11,1%) и spina bifida (5,3%). Сейчас, после статистического анализа и уточнения некоторых показателей, эти данные опубликованы [11].

При изучении медико-экологической ситуации в Санкт-Петербурге и области нами были выявлены приоритеты в формировании общей нагрузки средовых факторов на население в аспекте развития, в частности, канцерогенных эффектов, как более доступных для прогнозирования на основе концепции риска. Так, было установлено, что основной массив канцерогенной нагрузки формируется за счет влияния на организм вредных производственных факторов и факторов, относимых к образу жизни (курение и др.). К числу приоритетных мы отнесли и качество почвы, в первую (но не единственную) очередь за счет радоноопасности. Прямое влияние загрязненного атмосферного воздуха и питьевой воды очевидно, но признано менее приоритетным.

В систему этих исследований входит, в частности, завершенная на кафедре кандидатская диссертация по экспериментальному обоснованию экспресс-метода оценки канцерогенной опасности полимерных материалов [15], а также развернутые нашими докторантами эколого-гигиенические исследования детского здоровья в Республике Карелия [16], изучение загрязнения окружающей среды Иркутской области диоксинами и их влияния на здоровье [17–19], исследования взаимосвязей качества окружающей среды и здоровья человека в Омске, Липецке, Апатитах, Кировске и ряде других городов России [20, 21].

Так, данные по Карелии свидетельствуют о том, что мониторинг хромосомных и моногенных заболеваний осуществляется в республике уже около 15 лет, составляя в каждой из этих групп около 0,40/00. За этот период с хромосомной патологией родились 278 детей, с моноген-

ными заболеваниями — 300. Хромосомная патология представлена болезнью Дауна — 139 случаев, синдромом Шершевского — Тернера — 96, синдромом Клайнфельтера — 16 и другими синдромами — 27. Среди моногенных преобладают заболевания с аутосомно-рецессивным типом наследования (муковисцидоз, врожденный гипотиреоз, фенилкетонурия и др.) — 159 случаев; болезни с аутосомно-доминантным типом наследования (синдром Марфана, болезнь Реклингхаузена и др.) представлены 97 случаями; сцепленные с полом (фосфат-диабет, витамин-D-резистентный рахит, гемофилия А и В и др.) — 44.

Получение в Республике Карелия достоверной статистики ВПР на экологически характерных территориях, избранных для изучения, должно быть увязано с требованиями методологии таких наблюдений: регистрация ВПР должна проводиться на территориях с численностью населения 400–500 тыс. человек, что обеспечивает минимальное (для достоверных данных) количество родов — 20 000 в течение 5 лет. Несмотря на отечественный регламент [5, 6] и рекомендации Международного регистра (EUROCAT, 1997), специализированного учета ВПР на исследуемых территориях, как правило, нет, как нет и единого методического подхода при изучении частоты ВПР. Это приводит к несопоставимости данных, получаемых разными исследователями, в том числе и к трудностям в оценке реальных ситуаций, которые складываются в экологически неблагоприятных регионах.

С этими проблемами столкнулись наши коллеги — авторы наиболее значительного за последние годы (упомянутого выше) эколого-генетического исследования в г. Чапаевске Самарской области (Ю.А.Ревазова, В.С.Журков, Б.А.Ревич и др.), любезно предоставившие некоторые данные для использования в настоящей публикации. В ходе исследований была установлена частота выявления ВПР за достаточно длительный период времени (табл. 4).

Сравнение результатов этих исследований с данными Международного регистра показало, что выявленные частоты ВПР укладываются в размах спонтанных колебаний учитываемых форм. Как видно из табл. 5, средняя частота ВПР составила 11,75 на 1000 рождений, что ниже частоты по Международному регистру. Исключение составили гидроцефалия, агенезия и дисгенезия почек. Авторы с сожалением отмечают, что рассматривать временной тренд по частоте рождения детей с ВПР не вполне корректно из-за малочисленности выборки (14 299 рождений за 16 лет). При этом из 168 зарегистрированных случаев детей с ВПР лишь 101 был выявлен по документам родильного дома, остальные 27 новых случаев по поликлиникам и 40 новых случа-

Таблица 4

Частота выявления врожденных пороков развития в г. Чапаевске (1982–1997 гг.)

Нозологические формы	Абс. число	Частота на 1000 рождений	Диапазон частот по данным Международного регистра (EUROCAT, 1997) на 1000 рождений
Аненцефалия	3	0,21	0,08–1,84
Энцефалоцеле	2	0,14	0,03–0,32
Spina bifida	3	0,21	0,18–1,75
Гидроцефалия	28	1,96	0,21–0,85
Микротия	3	0,21	0,01–0,64
Расщелина нёба	3	0,21	0,26–1,01
Расщелина губы и нёба	9	0,63	0,51–1,63
Врожденный порок сердца	51	3,57	5,00–7,00
Атрезия ануса	1	0,07	0,14–0,48
Атрезия пищевода	1	0,07	0,04–0,36
Редукционные пороки конечностей	7	0,49	0,31–0,80
Полидактилия	6	0,42	0,40–0,80
Диафрагмальные грыжи	1	0,07	0,03–0,44
Агенезия и дисгенезия почек	10	0,69	0,02–0,41
Гипоспадия	—	—	0,23–2,97
Омфалоцеле	—	—	0,08–0,39
Гастрошизис	2	0,14	0,04–0,23
Синдром Дауна	12	0,84	0,52–1,49
МВПР	26	1,82	0,90–2,40
Всего	168	11,75	20,8

ев по прозекутуре были выявлены исследователями в ходе реализации проекта. Важность максимально полного выявления детей с ВПР с использованием всех возможных источников информации представлена на рисунке.

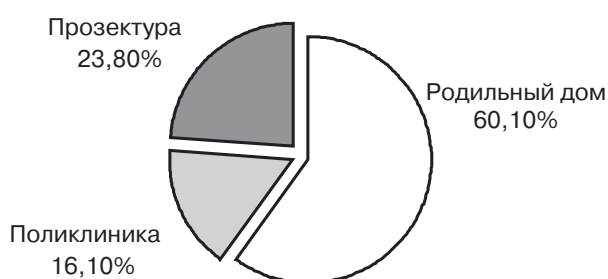


Рисунок. Выявляемость врожденных пороков развития по разным данным.

Биоиндикация мутагенных эффектов у населения

Анализ частоты выявления у детей ВПР и ВМГВ как эпидемиологических показателей мутагенного воздействия факторов окружающей среды объективно дополняется биологической индикацией мутагенных эффектов у обследуемого населения, имеющего ту или иную экспозицию генотоксикантов. Эта область исследований дает следующую информацию:

— об эффекте отдельного фактора (лекарственные препараты и иные виды моновоздействий);

— об эффектах группы факторов (производственные вредности и др.);

— об общей мутагенной нагрузке на население, выявляемой непосредственно у отдельного человека [8, 14].

Сегодня мы располагаем значительным арсеналом цитогенетических методов, позволяющих проводить индикацию как наличия [22] и воздействия мутагенов (мутагены в моче, слюне, волосах, зубах, аддукты ДНК и др.), так и их эффектов (хромосомные aberrации, сестринские хроматидные обмены, микроядра в слизистой оболочке щеки и др.) [23, 24]. Исследования в этой зоне экологической генетики предполагают потребность в дальнейшей четкой разработке методик получения исследовательского материала, универсализации алгоритмов исследований и критериев учета их результатов, осведомленности исследователей о спонтанных (базовых) уровнях изучаемых показателей, статистической детерминированности выборок, учета эколого-гигиенических и иных особенностей обследуемых групп населения. Все эти направления исследований должны быть воплощены в научно-методических рекомендациях, дефицит которых в этой области очевиден.

Одним из наиболее адекватных тестов-индикаторов является анализ частоты хромосомных aberrаций в лимфоцитах человека, базовый уровень которых за последние 20 лет увеличился почти в два раза (табл. 5).

Таблица 5
Базовый уровень хромосомных aberrаций в крови человека (по Н.П.Бочкову, 2004)

Годы	Клетки с aberrациями, %
1971–1973	1,66±0,51
1994–1996	2,49±0,15

Это, как нам кажется, дает право говорить о быстром росте так называемого генетического груза, о значительном отставании генетического приспособления высших организмов к быстро изменяющейся среде обитания. Этот показатель для людей, занятых в резинотехническом, полимерном, мебельном, химическом производстве, превышает контрольный уровень в 2–3 раза; частота хромосомных aberrаций также существенно повышена у лиц на территориях Чернобыльского следа, у ликвидаторов, у жителей Челябинской области в районах радиационного загрязнения, у работников фабрик по обогащению урана. При этом клетки с радиационно-индуцированными хромосомными aberrациями сохраняются в организме до 40 лет [3].

Отметим весьма характерные с гигиенических позиций данные, полученные в Чапаевске, согласно которым высокая доля клеток с aberrациями хромосом была выявлена во всех обследованных группах — не только у работающих на химическом заводе — 5,84%, но и у жителей города, не имевших непосредственного контакта с производственными вредностями (4,91–5,35%).

В исследованиях контрастных по химическому загрязнению среды городах Казахстана выявлено, что доля клеток с хромосомными aberrациями в лимфоцитах людей, проживающих в г. Балхаше, составила 10,35%, что достоверно, в 3,5 раза, превышало уровень этого показателя для Караганды, где уровень химического загрязнения среды существенно ниже. Двукратный контраст в этих городах был выявлен и по микроядерному тесту [25]. Эффективность теста на частоту хромосомных aberrаций в связи с химическими воздействиями на организм человека подтверждена и многими другими исследованиями [26–30].

Среди методов биоиндикации токсических эффектов все более заметное место занимает изучение антиоксидантного статуса человека. Известно, что при воздействии на организм вредных факторов окружающей среды (от инфекций, физического перенапряжения и эмоционального стресса до радиации и химических ксенобиотиков) имеет место универсаль-

ное патогенетическое звено — избыточная продукция свободных радикалов. Другими словами, перечисленные факторы разными путями приводят к одному и тому же метаболическому сдвигу — образованию активных форм кислорода и ряда других биохимически активных соединений, роль которых в организме весьма неоднозначна.

На начальном этапе адаптации свободные радикалы вносят главный вклад в неспецифическую защиту организма и формирование иммунитета, участвуют в регулировании теплопродукции при охлаждении и обеспечении других физиологических процессов. Но если в динамике адаптации экстремальный раздражитель не преодолен, то при длительной гиперпродукции активных форм кислорода (АРК) часть из них может вступать в дестабилизирующее взаимодействие с главными биологическими макромолекулами организма: ДНК, полисахаридами, белками, липидами, запуская при этом целый ряд патологических процессов [31].

Повреждающему действию АРК противостоит защитное действие антиоксидантной системы клетки, состоящей как из наследуемого звена — антиоксидантных ферментов, так и определяемого внешними, в том числе, и средовыми факторами звена — резерва антиоксидантных витаминов (А, Е, С) как средств защиты генома. Поэтому различия в общей мощности антиоксидантной системы являются одной из причин разной чувствительности организмов к повреждению, в том числе и генотоксическому.

Современные экспериментальные и натурные исследования указывают на связь антиоксидантного статуса у обследуемых лиц с уровнями aberrации хромосом и величиной ряда других показателей генотоксичности в клетках человека [8, 32], что способно расширить возможности как индикации неблагоприятных эффектов у населения, так и профилактики заболеваний путем снижения уровня оксидантного стресса организма.

При реализации подходов к изучению мутагенных эффектов у населения следует иметь в виду, что на психологическом уровне дезадаптация является следствием эмоционального стресса, который в зависимости от генотипа, образа жизни, темперамента и проч. может выражаться в депрессии, повышенной тревожности, переутомлении, плохом самочувствии. Кроме того, установлено, что эмоциональный стресс является индуктором мутаций и модификатором мутагенеза, увеличивая чувствительность генома человека к действию мутагенных факторов.

В этой связи академик РАМН Б.Т.Величковский [31], подчеркивая проблемы переходного периода в нашей стране, отмечает, что серьезно дестабилизированные «параметры жизни обще-

ства обусловили резкое изменение психологического состояния большинства взрослого населения в сторону повышенной тревожности и затяжного эмоционального стресса. Он оказался ведущим патофизиологическим механизмом изменения здоровья населения в первые годы реформ». Привычный уже термин «стресс-синдром» характеризует комплекс генетических, эндокринных, вегетативных и соматических проявлений, индуцированных нарушениями нейрохимической интеграции в ЦНС и активацией перекисного окисления липидов. Свой вклад в эти процессы вносит городской травматизм, криминогенная обстановка и иные генерирующие стресс проблемы урбанизации, ответственные за появление таких явлений и понятий, как «психоз больших городов», «мании мегаполиса» и ряда других, не менее драматичных [33–38].

Исходя из сказанного, в качестве дополнительного средства изучения воздействия токсикантов на население, наряду с эпидемиологической, цитологической и биохимической оценкой, представляется целесообразным определение психологического статуса обследуемых. Такое тестирование возможно с помощью батареи стандартных опросников (анкет), предлагающих оценку в баллах по пяти направлениям [39]: уровень психологической депрессии (шкала Леви), уровень общей и ситуативной тревожности личности (шкалы Спилберга), степень переутомления (шкала Экклз) и уровень межличностных отношений в быту и на производстве (методика Киселева). Могут быть использованы и дополнительные средства анкетирования, выявляющие субъективный уровень самочувствия, активности и настроения. Следует подчеркнуть, что при осуществлении психологических обследований, для нивелировки типичного для таких работ разброса данных, принято использовать группы сравнения, численностью не менее 50 человек.

Эколого-генетические маркеры

В организации медико-экологических исследований вообще и эколого-генетических в частности, экспериментальных или натуральных, решающую роль играет возможность точного выбора показателей-маркеров, доказанно «работающих» на оценку искомым взаимосвязей между опасными факторами среды и биологической системой. Количественный анализ этих взаимоотношений, на основе динамики величин маркеров позволяет исследователю делать выводы о сценариях взаимодействия загрязнителей среды как с отдельным человеком, так и с группой риска или популяцией в целом, а также судить о глубине и тяжести развития экологически индуцированной, в том числе и генной патологии.

Необходима внятная систематизация маркеров, адресованная специалистам для организации исследований, итоги которых предполагали бы возможность корректного сравнения полученных разными исследователями и в разных местах данных. Подобная систематизация, на наш взгляд, должна предусматривать как характеристики качества сред (воздух, вода, почва, пища и др.), так и показатели, характеризующие здоровье человека, которое «откликается» на экологическую агрессию, что было отражено в опубликованной нами ранее схеме [40]. Здесь авторы предлагают вариант ее развития с учетом задач изучения и профилактики наследственной патологии (схема).

В первой группе мы различаем маркеры более или менее универсальные, используемые как неспецифические (например, для оценки воздуха — NOx, SOx, углеродсодержащие аэрозоли — при анализе результатов глобального или мезомасштабного переноса загрязнителей) и специфические как с точки зрения наличия конкретного и тестируемого их источника, так и с позиции характерной патологии, которую они способны индуцировать. Спектр этих веществ с «плохой репутацией» более чем широк: от радона, асбеста, метилртути, кадмия и фтора, ответственных за более или менее известные патологические последствия для человека, до мышьяка, ртути и бензола, например, — находящихся под обоснованным подозрением в отношении рака легкого, нарушений репродуктивной функции и лейкозов соответственно.

Маркерными, на наш взгляд, следует считать и показатели второй группы, так или иначе характеризующие здоровье человека: от демографических и физиологических признаков, специфика использования которых описана нами [41], до различных показателей заболеваемости, репродукции, а также признаков, характеризующих наследственность (ВМГВ, ВПР), которые можно, что исключительно важно, достаточно строго тестировать, и материалов исследования биологических субстратов [12, 42, 43].

Биосубстраты для анализа могут быть получены как неинвазивно (волосы, ногти, слюна, материнское молоко, моча), так и в условиях той или иной степени инвазии (кровь, ткань щитовидной железы, плацента, жир сальника и передней брюшной стенки в ходе операции и др.). Конечно, даже существенные концентрации токсикантов в биосубстратах человека еще не определяют состояние его здоровья, однако обоснованно свидетельствуют о перспективе патологии, обусловленной соответствующим загрязнением окружающей человека среды.

Таким образом, биологические субстраты могут быть объектом изучения как накопления в них собственно экотоксикантов (экомарке-

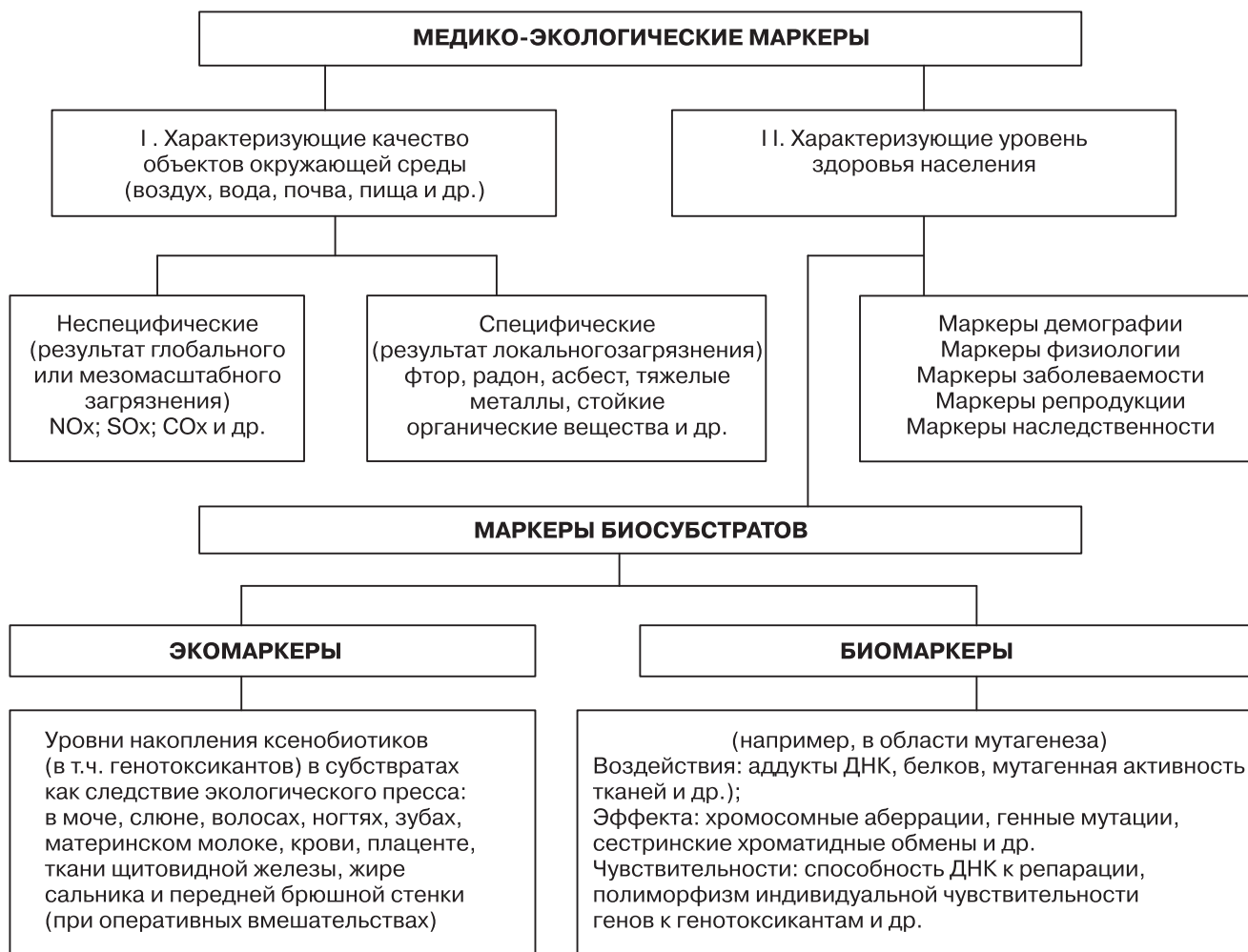


Схема. Основные векторы медико-экологического мониторинга.

ров), так соединений и эффектов, возникающих в организме в ответ на внешнюю агрессию (биомаркеров) — показателей мутагенеза (в нашем случае), иммунитета, активности ферментов, морфологии, характера микробиоценозов человека, т. е. условно по схеме антиген — антитело. Маркеры последней категории представляют большой интерес, поскольку в методологию экологических исследований, как отмечалось выше, все шире входят (по крайней мере, должны входить) успехи в изучении экологически индуцированного мутагенеза, успехи современной иммунохимии, включая иммуноферментный анализ, изучение антиоксидантного статуса и системы перекисного окисления липидов, биосенсорные технологии и другие биотехнологические подходы. Ю.А.Рахманин и Ю.А.Ревазова [44] замечают, что к этой категории маркеров «могут быть отнесены практически все методы, используемые в традиционной диагностике специфических и неспецифических эффектов влияния загрязнений окружающей среды, включая функциональную и лабораторную диагностику».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В.С.Баранов и Л.Л.Киселев в фундаментальном труде «Геномика — медицине» (2005) подчеркивают, что, несмотря на широкие «горизонты современной геномики, основным препятствием на пути внедрения ее достижений в медицинскую науку и практику остается плохая информированность населения о достижениях генетики, отсутствие необходимых генетических знаний у практических врачей». Настоящая работа, предлагая концепцию и алгоритм экологогенетических исследований, является попыткой научно-методического восполнения этого дефицита в подготовке гигиенистов.

Список литературы, который может показаться избыточным, предложен не только как элемент научного аппарата публикации, но и как актуальный справочный материал, необходимый заинтересованному исследователю. Если статья окажется полезной представителям профилактической медицины, то авторы считают свою задачу выполненной.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бочков Н.П. Клиническая генетика.— М.: Медицина, 1997.— 288 с.
2. Субботина Т.И. Популяционно-экологическое изучение врожденных морфогенетических вариантов у детей: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук.— М., 1994.— 23 с.
3. Бочков Н.П. Экологическая генетика человека // Мед. труда и пром. экология.— 2004.— № 1.— С. 1–6.
4. Бочков Н.П., Субботина Т.И., Яковлев В.В. и др. Изучение врожденных морфогенетических вариантов у детей // Гиг. и сан.— 1994.— № 3.— С. 53–55.
5. Мониторинг врожденных пороков развития: Методические рекомендации. Утверждены 01.04.1996 г. Госкомсанэпиднадзором РФ.— М., 1996.
6. О мониторинге врожденных пороков развития у детей / Приказ МЗ РФ от 10.09.1998 г. № 268.
7. Баранов В.С. Генетический мониторинг социально значимых наследственных болезней в Санкт-Петербурге // Мутагены и канцерогены в окружающей среде: Новые подходы к оценке риска для здоровья: Мат. раб. совещания.— СПб., 1998.— С. 13–32.
8. 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.
9. Сайченко С.П. К методике изучения влияния загрязнения окружающей среды промышленных районов на генофонд населения // Теоретические и методические вопросы изучения влияния факторов окружающей среды на здоровье населения: Сб. науч. тр. / Под ред. Г.И.Сидоренко.— М., 1983.— С. 137–143.
10. Умнова Н.В. Эколого-генетические последствия воздействия диоксинсодержащих экотоксикантов: Автореф. дисс. ... д-ра биол. наук.— СПб., 1997.— 47 с.
11. Ушаков А.А., Салдан И.П., Никонов А.М. Эпидемиологический мониторинг врожденных пороков развития в Алтайском крае // Здоровье населения и среда обитания.— 2005.— № 9.— С. 5–8.
12. Сайченко С.П., Кузьмин С.В., Никонов Б.И. и др. Мониторинг врожденных аномалий и пороков развития в промышленных центрах Свердловской области // Гиг. и сан.— 2004.— № 6.— С. 38–40.
13. 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. совещания.— СПб., 1998.— С. 23–24.
14. 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.
15. Ланунова О.В. Разработка и экспериментальное обоснование экспресс-метода оценки канцерогенной опасности полимерных материалов: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук.— СПб., 2004.— 24 с.
16. Щербо А.П., Масюк В.С., Хаахтела Т., Каранетян Т.А. Катамнез атопических заболеваний у детей Республики Карелия (на примере Петрозаводска) // Российский семейный врач.— 2004.— № 4.— С. 33–37.
17. Мамонтова Е.А., Мамонтов А.А., Тарасова Е.Н. Загрязнение диоксинами и родственными соединениями окружающей среды Иркутской области (гигиенические аспекты проблемы).— Иркутск: Изд-во ин-та географии СО РАН, 2000.— 48 с.
18. Полихлорированные бифенилы (ПХБ) в Байкальском регионе: источники, дальний перенос и оценка риска (результаты гранта INTAS 2000–00140) / Отв. ред. М.И.Кузьмин.— Иркутск: Изд-во ин-та географии СО РАН, 2005.— 52 с.
19. Щербо А.П., Мамонтова Е.А., Тарасова Е.Н., Мамонтов А.А. Оценка риска здоровью человека от воздействия диоксинов и родственных соединений на территории Иркутской области // Хлопинские чтения: Сб.— СПб.: Издательский дом СПбМАПО, 2005.— С. 201–207.
20. Ширинский В.А. Гигиеническая оценка формирования здоровья населения крупного административного центра в условиях меняющейся социально-экономической ситуации: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук.— СПб., 2003.— 42 с.
21. Щербо А.П., Цимбалистов А.В., Пухур О.Л. Химический состав питьевой воды и кристаллохимическое строение апатитов твердых тканей зубов жителей промышленных городов // X Междунар. конференция чел.-лиц. хирургов и стоматологов.— СПб., 2005.— С. 204–205.
22. Ревич Б.А. Биомониторинг токсичных веществ в организме человека // Гиг. и сан.— 2004.— № 6.— С. 26–31.
23. Au W.W., Chulasiri M., Waters M.D. The Third International Conference on environmental mutagens in human populations: Pap. 3rd International Conference on Environmental Mutagenesis in Human Populations, Bangkok / Khao Yai, Nov. 29 — Dec. 4, 1998.— Mutat. Res. Fundam. and Mol. Mech. Mutagen — 1999.— Vol. 428, № 1–2.— P. 1–3.
24. Kyrtopoulos S.A. DNA adducts in humans after exposure to methylating agents // Mutat. Res. Fundam. and Mol. Mech. Mutagen.— 1998.— Vol. 405, № 2.— P. 135–143.
25. Дюсембаева Н.К., Кулкыбаев Г.А., Намазбаева З.И. и др. Генетический статус населения, проживающего в условиях загрязнения почв тяжелыми металлами // Мед. труда и пром. экология.— 2004.— № 11.— С. 41–44.

26. *Беседина Е.А., Сороцкая В.Н.* Соматические заболевания и молекулярно-генетические изменения у участников ликвидации последствий аварии на ЧАЭС // Вестн. новых мед. технологий.— 1999.— Т. 6, № 2.— С. 106–109.
27. *Геворкян Н.М., Дробинская И.Е., Глотова Т.П. и др.* Комплексная оценка загрязнения окружающей среды и уровня генетических повреждений у жителей г. Атбасар (Казахстан) // Гиг. и сан.— 1994.— № 8.— С. 37–40.
28. *Ammenheuser M.M., Hastings-Smith D.A., Carter J.B. et al.* Frequencies of hprt mutant lymphocytes in smokers who quit: A prospective study: Abstr. 30th Annu. Meet. Environ. Mutagen Soc. Washington, DC. March 27 — Apr. 1. 1999 // Environ. and Mol. Mutagenes.— 1999, 33.— № 30, Suppl.— P. 12.
29. *Fucic A.* Biomonitoring and estimation of possible health risk during non-destructive testing // Insight: Non-destruct. test, and Cond. Monit.— 2000.— Vol. 42, № 3.— P. 191–192.
30. *Tanosaki Sakaе, Minamihisamatsu Masako, Ishihara Takaaki et al.* Chromosome aberrations in bone marrow cells from Japanese patients with thorostrastosis: Pap. International Workshop on the Health Effects of Thorostrast, Radium, Radon and Other Alpha-Emitters, Tokyo, 20–22 Jan., 1999 // Radiat. Res.— 1999.— Vol. 152, № 6, Suppl.— P. 128–132.
31. *Величковский Б.Т.* Стратегия охраны здоровья населения России. Патогенетическое обоснование медицинских и социальных приоритетов.— М.: РИО ГУ ЦНИИОИЗ МЗ РФ, 2003.— 28 с.
32. *Хрипач Л.В., Ревазова Ю.А., Рахманин Ю.А.* Роль активных форм кислорода в повреждении генома факторами окружающей среды // Вестник РГМУ.— 2004.— № 7 (38).— С. 48–54.
33. *Давид А. Леон, Школьников В.М.* Социальный стресс и кризис смертности в России.— JAMA Россия.— 1998.— № 1.— С. 54–56.
34. *Лопастейский Д.С., Клаучек С.В.* Проблема обеспечения психологической безопасности населения в экологически неблагоприятных регионах // Поволж. экол. вестн.— 2002.— № 9.— С. 235–239.
35. *Шафиркин А.В.* Модель экологической опасности и социальной напряженности для описания риска ухудшения здоровья населения России // Авиакосм. и экол. мед.— 2003.— Т. 37, № 1.— С. 42–49.
36. *Mohrenweiser H.W., Jones I.M.* Variation in DNA repair is a factor in cancer susceptibility: A paradigm for the promises and perils of individual and population risk estimation // Mutat. Res. Fundam. and Mol. Mech. Mutagen.— 1998.— Vol. 400, № 1–2.— P. 15–24.
37. *Watson R.* Common themes for ecologists in global issues // J. Appl. Ecol.— 1999.— Vol. 36, № 1.— P. 1–10.
38. *Wiychik R.P., Klebig M.L., Justice M.J. et al.* Functionnal genomics in the post-genome era // Mutat. Res. Fundam. and Mol. Mech. Mutagen.— 1998.— Vol. 400, № 1–2.— P. 3–14.
39. *Ахмеджанов Э.Р.* Психологические тесты.— М.: Лист, 1997.
40. *Щербо А.П., Киселев А.В.* О проблеме эколого-гигиенических маркеров в аспекте доказательной медицины // Гиг. и сан.— 2004.— № 6.— С. 5–8.
41. *Окружающая среда и здоровье: подходы к оценке риска /* Под ред. А.П.Щербо.— СПб., 2002.
42. *Курбатов А.В., Вологодская И.А.* Мониторинг репродуктивного и генетического здоровья, связанный с контролем генетического груза в популяциях человека // Гиг. и сан.— 2004.— № 6.— С. 32–35.
43. *Тихомиров Ю.П., Грачева М.П., Благодатин В.М. и др.* Оценка риска нарушений репродуктивного здоровья женщин при воздействии химического фактора производственной и окружающей среды: Докл. на межрегион. науч.-практ. конференции «Экология и здоровье» // Нижегородский мед. журн.— 1999.— № 3.— С. 60–63.
44. *Рахманин Ю.А., Ревазова Ю.А.* Донозологическая диагностика в проблеме окружающая среда — здоровье населения // Гиг. и сан.— 2004.— № 6.— С. 3–5.
45. *Геномика — медицине /* Под ред. В.И.Иванова и Л.Л.Киселева.— М.: ИКЦ «Академкнига», 2005.— 392 с.

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

УДК 623.454.8 (477):(476.4)

ИЗМЕНЕНИЯ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ НАСЕЛЕНИЯ, ПОСТРАДАВШЕГО В РЕЗУЛЬТАТЕ ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ КАТАСТРОФЫ: ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ НА ПРИМЕРЕ МОГИЛЕВСКОЙ ОБЛАСТИ

*Н.Г.Кручинский, В.А.Остапенко, А.И.Тепляков, А.С.Прокопович, С.М.Остапенко, А.Д.Наумов,
А.М.Горчаков, Е.В.Прищепова, Ю.Е.Дуброва, Н.В.Акулич, Т.И.Чегерова*
НИИ экологической и профессиональной патологии, Могилев;
Могилевский государственный университет им. А.А.Кулешова;
Институт радиобиологии НАН Беларуси, Гомель; Университет г. Лестера (Великобритания);
РНПЦ радиационной медицины и экологии человека, Гомель

CHANGES IN GENERAL HEALTH OF POPULATION EXPOSED TO CHERNOBYL CATASTROPHY: PATHOGENETIC FEATURES IN MOGILEV REGION

*N.G.Kruchinskiy, V.A.Ostapenko, A.I.Teplyakov, A.S.Prokopovich, S.M.Ostapenko, A.D.Naumov,
A.M.Gorchakov, E.V.Prischepova, Yu.E.Dubrova, N.V.Akulich, T.I.Chegerova*
Scientific Research Institute of ecology and professional diseases, Mogilev;
Mogilev State University named after A.A.Kuleshov;
Raibiology Institute of National Academy of Sciences of Belarus, Gomel;
Leicester University (UK) Radiation Medicine and Human Ecology Center, Gomel, Belarus

© Коллектив авторов, 2006 г.

Проанализированы результаты анализа состояния здоровья населения Могилевской области, пострадавшего в результате Чернобыльской катастрофы. Определено наличие типичного патоморфизма развития заболеваний вследствие длительного воздействия низкого уровня радиации. Показано, что негативные воздействия ионизирующей радиации на клеточном уровне осуществляются двумя возможными путями: повреждение на генетическом уровне (мутация), приводящее к стохастическому увеличению частоты аномалий развития и онкологических заболеваний; и цитотоксичность, связанная с эпигенетическими влияниями на транскрипционном, трансляционном и посттрансляционном уровнях, имеющими нестохастический характер и приводящими к разрушению клеток путем некроза и апоптоза (развитие последнего имеет в данном случае стохастический характер). Применение принципа междисциплинарного подхода, изучение клеточной и гуморальной регуляции гомеостаза позволяет исследовать возможные механизмы возникновения неблагоприятных последствий длительного воздействия низкоуровневой радиации.

In paper the outcomes of perennial overseeing of state of health of the population of the Mogilev region, the victim owing to Chernobyl catastrophe are analysed. Presence of a fixed pathomorphism of development of the diseases stipulated unfavorable long-level low radiation injury. It is shown, that negative effects of influence of ionizing radiation at a cell-like level are realized by means of two key mechanisms: damage of a genetical means cells (mutagenesis) which shows stochastic augmentation of frequency of developmental anomalies and oncologic diseases; and cytotoxicity, connected with epigenetic effects on the transcription, the translational, posttranslational levels, carrying not stochastic character, and adducting at a long activation to cell destruction by necrosis, and apoptosis (development of the last in this case has stochastic character). Use of a principle of the interdisciplinary approach with research of a cellular — cell-like and cellular — humoral regulation of a homeostasis is efficient enough in study of a possible pathogenesis of unfavorable consequences long-level low radiation action.

Через 20 лет после катастрофы на Чернобыльской АЭС в Республике Беларусь на территории с плотностью контаминации свыше 1 Ки/км² проживают более 1,5 млн человек [1, 2]. В Моги-

левской области численность пострадавшего населения составляет более 100 тыс. человек (на конец 2005 г.).

Последствия воздействия ионизирующей радиации на организм человека возникают вследствие так называемых стохастических и нестохастических (детерминистских) эффектов. Основой стохастических эффектов признаны изменения генетического аппарата клеток, а нестохастических — их гибель (некроз или апоптоз). В то же время постулировано, что пострадиационная гибель клеток является, в свою очередь, стохастической реакцией. Поэтому можно говорить о возможном генезе отдаленных последствий облучения в малых дозах, не определяя характер выявленных эффектов [3–7].

В течение периода, прошедшего после катастрофы на Чернобыльской АЭС, основное внимание исследователи уделяли изучению бластомогенных и генетических эффектов радиационного воздействия [4, 8]. Доказан радиационный генез роста опухолей щитовидной железы у пострадавшего населения [1, 2, 8, 9]. В районах Беларуси с интенсивным радиоактивным загрязнением за послеаварийные годы достоверно возросла частота врожденных пороков развития [4]. Определены основные группы заболеваний, в течении которых после катастрофы на ЧАЭС выявляются особенности патоморфоза [2, 10].

Уникальность Могилевской области по сравнению с Брестской и Гомельской в том, что граница загрязнения территории после катастрофы на ЧАЭС проходит практически по ее середине, что позволяет адекватно подобрать основную и контрольную группы наблюдения.

В нашем институте совместно с коллегами из университета г. Лестера (Великобритания) и Института общей генетики РАН проведено исследование частоты герминативных мутаций в минисателлитной фракции ДНК в популяции жителей, постоянно проживающих на загрязненных территориях [11]. Обследовано 79 семей (отец, мать, новорожденный) из Быховского, Краснопольского, Славгородского и Чериковского районов Могилевской области. Родители с момента аварии не меняли места жительства, дети родились в феврале — сентябре 1994 г. Контрольную группу составили 105 семей с неконтаминированных территорий. ДНК из образцов крови выделяли и обрабатывали по методу A. Jeffreys (1990). Мутации, вызванные изменением числа повторяющихся последовательностей ДНК, учитывались в области 3,5–22 тыс. пар оснований. В среднем для каждого индивидуума учитывалось 17 полос ДНК для пробы 33.15. В большинстве семей ДНК гибридизировались и с однолокусными минисателлитными пробами MS1, MS31, MS32 и СЕВ 1 (локусы Д151, Д1521,

Д158 и Д2590). Результаты анализировались тремя независимыми экспертами. Новые мутационные полосы идентифицированы как полосы, не представленные ни у одного из родителей.

Показан достоверный (почти двукратный) рост частоты мутаций в минисателлитной фракции ДНК. Функциональная роль минисателлитной фракции ДНК остается во многом неясной. Поскольку гипервариабельные сайты являются источником повторяющихся последовательностей при напряжении уровня репаративных процессов в клеточном ядре, можно говорить о максимальном включении эпигенетических механизмов регуляции при низкодозовом радиационном воздействии.

Изучению нестохастических (пороговых) эффектов ионизирующей радиации среди населения Беларуси уделялось в силу ряда причин меньше внимание [2, 10]. В то же время существует мнение о необходимости проведения различий между порогом выявления какого-либо эффекта, сколь бы незначительным он ни был, и порогом выявления клинических изменений, которые имеют явное патологическое значение [5]. Это предполагает применение для выявления различных, даже кажущихся незначительными, эффектов наиболее совершенных методов исследования, основанных на междисциплинарном подходе.

Вышеизложенное позволило использовать данный методический подход для выявления и изучения отдаленных последствий низкоуровневого воздействия ионизирующей радиации у населения Беларуси, пострадавшего в результате катастрофы на Чернобыльской АЭС. Так, диагностика состояния адаптационных возможностей организма в отдаленные сроки после облучения возможна с помощью различных «нагрузочных проб».

Самой существенной «нагрузочной пробой» для организма, подвергнувшегося и подвергающегося длительному низкоуровневому радиационному воздействию, является соматическое заболевание. Поэтому для выявления последствий мы обратились к изучению патоморфоза различных заболеваний.

Многие врачи-клиницисты, работающие с контингентами пострадавшего населения, отмечают наличие патоморфоза различных заболеваний: туберкулеза, хронических неспецифических заболеваний легких, сахарного диабета, заболеваний центральной и периферической нервной системы, атеросклероза, рака щитовидной железы (онкоморфоз), тиреоидита, воспалительных заболеваний почек и мочевыводящих путей, гепатита, заболеваний желудка, анемий беременных и др. (схема).

Отмечается летальное и торпидное течение патологического процесса с ранним развитием

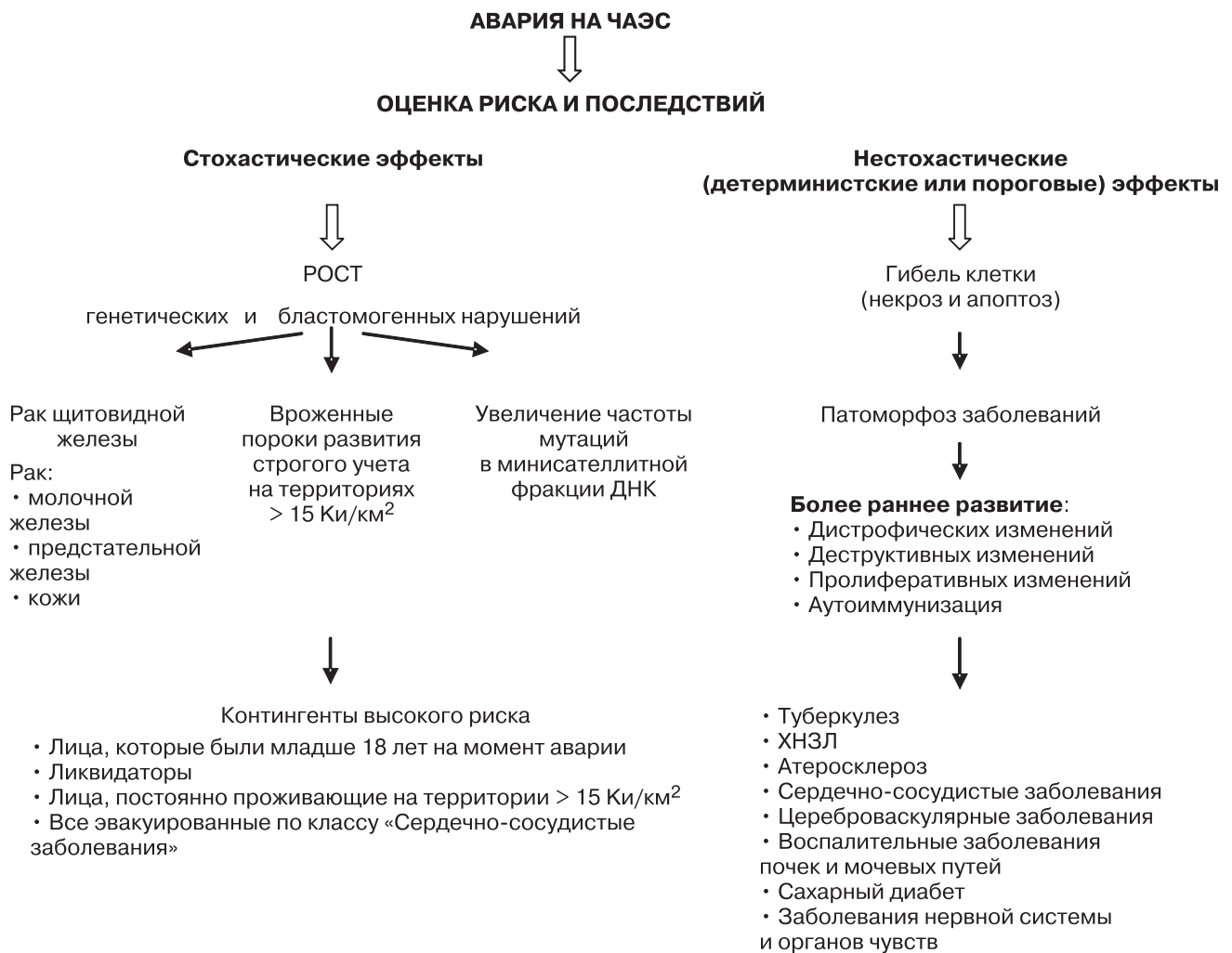


Схема. Основные группы риска, имеющие предрасполагающие факторы к истощению саногенетических механизмов при длительном низкоуровневом радиационном воздействии.

дистрофических, деструктивных изменений, с одной стороны, и аутоиммунных и пролиферативных — с другой [2, 10, 12].

Развитие патоморфоза в настоящее время трудно прямо связать со сформировавшимися поглощенными дозами радиоактивного облучения, поскольку имеющиеся в нашем распоряжении сведения о величинах дозовых нагрузок не обладают достаточной достоверностью и не индивидуализированы [13]. Не учитывается также и индивидуальная радиочувствительность организма. Скорее всего, на наш взгляд, патоморфоз вызван комплексом факторов, в который входят длительное низкоуровневое воздействие ионизирующей радиации, влияние психологических и социально-экономических потрясений, причем многие изменения гомеостаза протекают на донозологическом уровне.

Наличие этих изменений именно на донозологическом уровне доказано результатами научных исследований, основанных на диспансеризации пострадавшего населения [10, 13–15].

Методической особенностью наших исследований является использование принципа подбора основной и контрольных групп по факту наличия или отсутствия дополнительного воздействия ионизирующей радиации.

Проведено исследование интерфазного хроматина ядер лимфоцитов периферической крови у здоровых детей с помощью метода компьютерной морфоденситометрии (фирма «ДиаМорф», Россия). Этот метод основан на комбинации морфометрического и цитофотометрического подходов к оценке изображений и позволяет провести микроанатоминирование ядра для дальнейшего измерения отдельных частей интерфазного хроматина [16].

В выборку включены дети, подвергающиеся хроническому комбинированному воздействию малых доз ионизирующего излучения. Группу составили 26 детей из поселка Майский Чериковского района, загрязненность территории которого по ¹³⁷Cs составляет 5–7 Ки/км². Во время аварии на ЧАЭС и до ноября 1989 г. они прожи-

вали на наиболее загрязненных радионуклидами территориях Чериковского района Могилевской области (деревни Чудяны, Малиновка, Боровая и Холмы), где контаминация почвы цезием составила от 10 до 140 Ки/км². Оценочная эффективная эквивалентная доза (по данным лаборатории индивидуальной дозиметрии) на декабрь 1994 г. для обследуемой категории составила от 40 до 320 мЗв. В контрольную группу включены 15 детей, постоянно проживающих в сельской местности на территории экологически «чистого» Горьковского района Могилевской области [12].

Изучено структурно-функциональное состояние гетеро- и эухроматина и их компонент. Исследования показали значительные структурно-функциональные изменения ядер лимфоцитов периферической крови детей, проживающих в условиях длительного низкоуровневого радиационного воздействия: обнаружен феномен активации интерфазного хроматина ядра [4]. Мор-

с определенной долей вероятности говорить о радиационном генезе данного феномена [12].

У этих же детей по данным исследования лимфоцитов периферической крови методом люминесцентного микроспектрального анализа [17] отмечается формирование состояния функционального перенапряжения и истощения функциональной активности иммунокомпетентных клеток крови (рис. 2).

Влияние на организм длительного облучения в малых дозах предполагает медленное развитие пострадиационных процессов, имеющих фазный характер, значительную варибельность проявления функциональных реакций, с заметным напряжением механизмов поддержания гомеостаза.

Выброс из поврежденного атомного реактора значительного количества радионуклидов йода, высокое поглощение йода щитовидной железой, особенно у детей, возможность развития у них

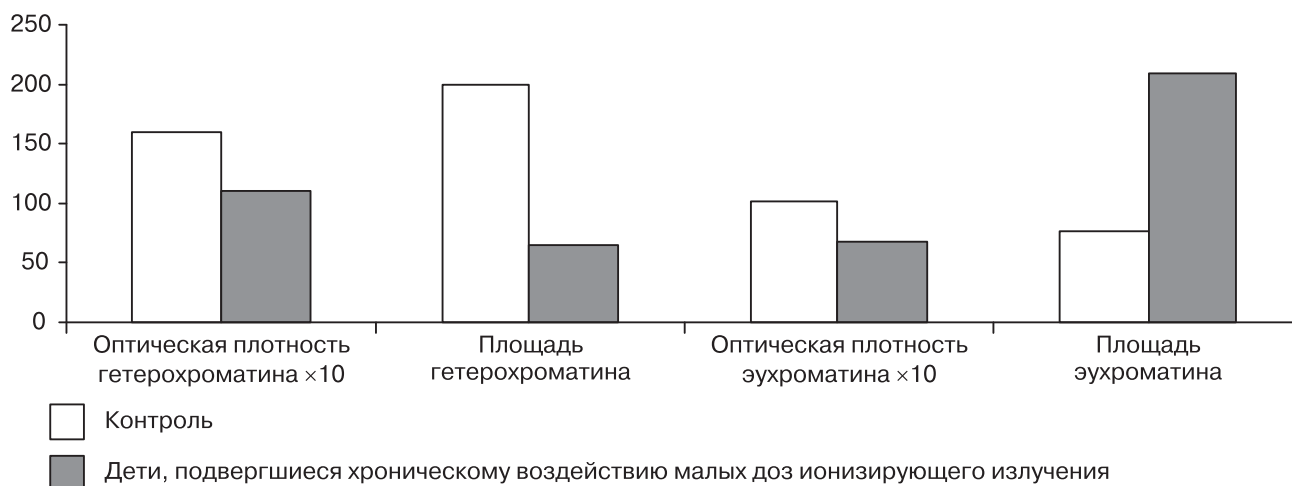


Рис. 1. Морфоденситометрические параметры ядер лимфоцитов периферической крови.

фологическими признаками активации генома являются диспергирование, уменьшение доли компактного и увеличение доли диффузного хроматина, что свидетельствует о нарастании транскрипционной активности (рис. 1).

Наряду с уменьшением доли компактного хроматина мы наблюдали изменение соотношения его компонент — переход самой плотной из них в перигранулярную область с увеличением диспергирования последней. Выявлено также маргинальное расположение компактного хроматина. Эти признаки характерны для репрограммирования генома клетки, что является проявлением апоптоза. Данные факты свидетельствуют о напряженности адаптационных процессов на эпигеномном уровне у детей, подвергшихся и подвергающихся радиационному воздействию в малых дозах. Наличие признаков апоптоза у этой категории пострадавшего в результате катастрофы на Чернобыльской АЭС населения позволяет

гипотиреоза, аутоиммунных тиреоидитов и новообразований щитовидной железы требуют наблюдения в динамике за функциональным состоянием гипофизарно-тиреоидной системы и структурой щитовидной железы.

Чрезвычайно актуальны исследования гормонов и их транспортных систем как маркеров функционального состояния у детей и подростков, подвергающихся хроническому действию малых доз радиации. У значительной части детей, проживающих на загрязненной территории (свыше 10 Ки/км² по ¹³⁷Cs), определяются концентрации тироксинсвязывающего глобулина, выходящие за границы «нормы».

У этих детей отмечается и повышение содержания свободного тироксина в крови. Изучено состояние транспортной системы тиреоидных гормонов в крови. Как следует из представленных данных (рис. 3), проживание на загрязненной радионуклидами территории у ряда детей со-

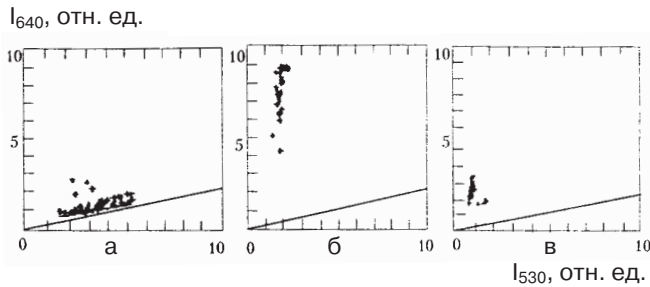


Рис. 2. Двухволновая микрофлуориметрия, флуорохромирование акридиновым оранжевым: сравнительная характеристика функционального состояния лимфоцитов крови детей из контрольной зоны (а) и проживающих на территории с плотностью контаминации $^{137}\text{Cs} > 5 \text{ Ки/км}^2$ (б, в).

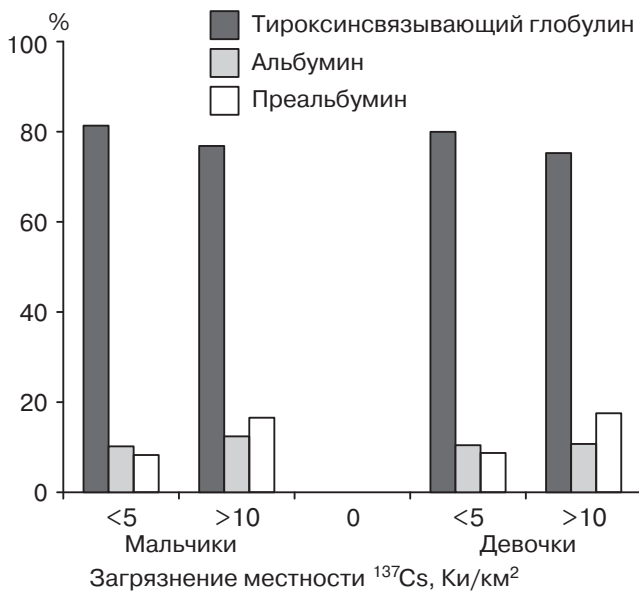


Рис. 3. Состояние транспортной системы тиреоидных гормонов у детей, проживающих в местностях с различными уровнями контаминации радиоцезием.

проводится снижением связывания Т4 с ТСГ крови ($p < 0,05$) [10]. Полученные результаты свидетельствуют об изменении в системе транспорта тиреоидных гормонов в условиях хронического низкоуровневого радиационного воздействия. Это согласуется с данными, полученными другими исследователями в клинической практике и эксперименте на лабораторных животных, где гиподисфункция щитовидной железы, вызванная инкорпорированным ^{131}I , приводила к перераспределению связывания Т3 и Т4 между транспортными белками крови. Считаем, что «нормальный» уровень содержания в сыворотке крови тиреоидных гормонов не всегда является достаточным критерием физиологической нормы, так как их дальнейшее действие во многом определяется транспортной системой крови и меняется в условиях радиационного воздействия.

Естественно, что описанные изменения, выявленные при скрининговом обследовании здоровых детей, могут иметь место и при развитии патологического процесса в стадии клинической манифестации у пострадавшего населения, прямым или опосредованным образом определяя течение заболевания.

Педиатрическая клиника нашего института располагает опытом изучения патоморфоза воспалительных заболеваний почек и мочевыводящих путей у детей, проживающих в неблагоприятных радиоэкологических условиях. При выявлении самых незначительных, на первый взгляд, проявлений патоморфоза в комплексное обследование этих пациентов и детей контрольных групп включались наиболее современные методы исследования функционального состояния иммунокомпетентных клеток крови и транспортных систем организма.

Исследовано структурно-функциональное состояние эпигенома лимфоцитов периферической крови методом компьютерной морфоденситометрии у детей с патологией почек из категории пострадавшего населения. Показано наличие изменений, аналогичных полученным при скрининговых обследованиях здоровых детей [7, 14, 15, 18].

При микроспектральном люминесцентном анализе функционального состояния лимфоцитов периферической крови у детей с патологией почек из контаминированных районов отмечено, что практически у всех больных выявлено исходное повышение интегрального показателя клеточной активности, характеризующего соотношение РНК/ДНК, что свидетельствует о гиперактивации биосинтетического аппарата клетки [17]. Эти результаты совпадают с данными компьютерной морфоденситометрии у здоровых и больных детей.

Ранее нами было показано, что даже у здоровых детей, подвергающихся длительному низкоуровневому радиационному воздействию, развивается синдром эндогенной интоксикации, в диагностике которого важно оценивать состояние транспортной функции альбумина. Связывающую способность сывороточного альбумина определяли методами ЭПР-спектрометрии и флуоресцентного зондирования. Результаты исследования позволяют высказать суждение о количественных (снижение резерва связывания альбумина) и качественных (изменение конформационных характеристик мест связывания) нарушениях связывающей способности альбумина у детей, подвергающихся длительному низкоуровневому радиационному воздействию [10, 12].

В терапевтической клинике института выявлено наличие патоморфоза у больных с атеросклерозом, подвергающихся длительному низкоуровневому радиационному воздействию. Исследованиями состояния системы гемостаза

и изменений структурно-функциональных реакций гранулоцитов крови в процессе свертывания крови и фибринолиза доказано, что у больных, подвергшихся и подвергающихся длительному воздействию ионизирующей радиации в малых дозах, нарушается координационная коммуникация в системе «тромбоциты — лейкоциты — эндотелий» в результате их длительной функциональной активации при изменении условий функционирования всех компонентов системы. Обнаружен рост концентрации практически всех известных подсемейств (P- и E-селектинов, ICAM-1, VCAM-1) растворимых форм клеточных адгезивных молекул, а также эндотелина-1 с дискоординацией функциональных связей между перечисленными элементами. Это является доказательством функциональной активации эндотелия, лейкоцитов и тромбоцитов на уровне рецепции активационных сигналов, трансдукции, движения вдоль сосудистой стенки, адгезии, секреции и экстравазации [19].

Комплексный характер изменений свидетельствует о том, что одним из основных механизмов длительного низкоуровневого радиационного воздействия является не только повреждение генетического аппарата отдельных клеточных элементов, но и нарушение межклеточного взаимодействия, имеющего фундаментальное значение в процессах гистогенеза, неспецифиче-

ской резистентности, иммунитета, атеросклероза и тромбоза. Это требует продолжения проведения как эпидемиологических, так и патофизиологических исследований.

Следовательно, согласно современным представлениям, все известные отрицательные эффекты влияния ионизирующей радиации на клеточном уровне реализуются посредством двух ключевых механизмов:

— во-первых, повреждения генетического аппарата клетки (мутагенез), который проявляется стохастическим увеличением частоты пороков развития и онкологических заболеваний;

— во-вторых, цитотоксичности, которая связана, с эпигенетическими эффектами на транскрипционном, трансляционном, посттрансляционном уровнях и имеет нестохастический характер, а при длительной активации может приводить к клеточной гибели путем как некроза, так и апоптоза (развитие последнего в данном случае имеет стохастический характер).

Таким образом, проведенные нами исследования показали, что использование принципа междисциплинарного подхода с исследованием клеточно-клеточной и клеточно-гуморальной регуляции гомеостаза является достаточно эффективным в изучении возможного патогенеза последствий длительного низкоуровневого радиационного воздействия.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Здравоохранение* в Республике Беларусь. Официальный статистический сборник.— Минск: Белорусский центр науч. мед. инф., 1997.— 341 с.
2. *Последствия Чернобыля* в Беларуси: 17 лет спустя: Нац. докл. / Под ред. В.Е.Шевчука, В.Л.Гурачевского.— Минск: Пропилеи, 2003.— 54 с.
3. *Коггл Дж.* Биологические эффекты радиации: Пер. с англ.— М.: Энергоатомиздат, 1986.— 184 с.
4. *Мельнов С.Б.* Молекулярно-генетические эффекты малых доз радиации // Чернобыльская катастрофа 15 лет спустя: научно-практические аспекты проблемы: Мат. обл. науч...-практ. конф.— Минск: Тесей, 2001.— С. 96–103.
5. *Москалев Ю.И.* Отдаленные последствия воздействия ионизирующих излучений.— М.: Медицина, 1991.— 464 с.
6. *Рябухин Ю.С.* Методологические трудности исследования показателей здоровья при низких уровнях облучения // Мед. радиол. радиац. безоп.— 1988.— Т. 43, № 1.— С. 37–42.
7. *Рябухин Ю.С.* О возможном механизме активного ответа на облучение в малой дозе // Мед. радиол. радиац. безоп.— 1999.— Т. 44, № 1.— С. 9–14.
8. *Воробцова И.Е.* Соматические и генетические последствия действия радиации (сравнительный аспект) // Радиобиология.— 1991.— Т. 31, № 4.— С. 568–570.
9. *Гракович А.А., Кравцова Л.В., Щербина О.Ф., Лагун А.В.* Оценка динамики первичной инвалидности в Республике Беларусь в связи с катастрофой на Чернобыльской АЭС // Медико-биол. аспекты аварии на Чернобыльской АЭС.— 1996.— № 1.— С. 30–33.
10. *Крысенко Н.А.* Медицинские последствия Чернобыльской катастрофы // Медицина.— 1996.— № 3.— С. 3–6.
11. *Dubrova Y., Nesterov V.N., Krouchinsky N.G. et al.* Human minisatellite mutation rate after the Chernobyl accident // *Nature*.— 1996.— Vol. 380, № 6576.— P. 683–686.
12. *Ostapenko V., Prishchepova E., Ostapenko S., Zhukovsky A.* Use of Computer TV Morphodensitometry to study epigenetic changes in blood lymphocytes from children affected by low-dose irradiation // *Radiation Injury and the Chernobyl Catastrophe* // *Stem Cells*.— 1997.— Vol. 15 (Suppl. 2).— P. 103–109.

13. *Чегерова Т.И., Дымова Л.Г., Севастьянов П.В. и др.* Методика расчета дозовых нагрузок населения с учетом неопределенности исходных данных // Медико-биол. аспекты аварии на Чернобыльской АЭС.— 2003.— № 1.— С. 38–44.
14. *Дымова Л.Г., Остапенко В.А., Севастьянов П.В. и др.* Методика математической обработки данных массовых профилактических осмотров населения // Здравоохр. Беларуси.— 1995.— № 7.— С. 21–23.
15. *Севастьянов П.В., Остапенко В.А., Дымова Л.Г.* Обработка данных скрининга периферической крови детей, пострадавших от аварии на Чернобыльской АЭС // Гематол. и трансфузиол.— 1996.— Т. 41, № 1.— С. 33–36.
16. *Жукоцкий А.В., Якубова Н.И., Пономарев А.Б. и др.* Новый метод морфометрического исследования почки с использованием компьютерного морфометрического комплекса «ДИАМОРФ» // Бюл. exper. биол.— 1992.— Т. СХІ.— С. 417–419.
17. *Горчаков А.М., Карнаухов В.Н., Меленец Ю.В., Горчакова Ф.Т.* Идентификация патологических состояний на основе люминесцентного анализа иммунокомпетентных клеток крови // Биофизика.— 1999.— Т. 44, № 3.— С. 550–555.
18. *Прокопович А.С., Тепляков А.И., Кручинский Н.Г.* Железодефицитные состояния в условиях экологического неблагополучия: некоторые гематологические аспекты // Отдаленные последствия Чернобыльской катастрофы: экол., медиц., и соц. аспекты. реабилитации пострадавших: Мат. X межд. науч.-практ. конференции // Экологическая антропология: Ежегодник.— Минск: Белорусский комитет «Дзеці Чарнобыля», 2002.— С. 149–154.
19. *Кручинский Н.Г., Тепляков А.И., Прищепова Е.В. и др.* Роль цитокинов и молекул клеточной адгезии в патогенезе атеросклероза у пациентов с ишемическими поражениями сердца и мозга при длительном низкоуровневом радиационном воздействии // Медико-биол. аспекты аварии на Чернобыльской АЭС.— 2003.— № 1.— С. 20–28.

Поступила в редакцию 10.04.2006 г.
Рецензент *А.П.Щербо*.

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. *Икоева Г.А.* Ранняя диагностика и варианты течения гидроцефалии у детей (клинико-сонографическое исследование): Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— СПб., 1999.— 20 с.

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

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

Мы рады всем Вашим статьям, представленным в наш журнал!

**«ЭФФЕРЕНТНАЯ ТЕРАПИЯ»
Свидетельство о регистрации № 014112 от 04.10.95 г.**

Оригинал-макет подготовлен ООО «ПринтЛайн».

Подписано в печать 19.06.06 г. Формат 60×90 1/8. Бумага офсетная. Гарнитура Newton. Печать офсетная. Усл. печ. л. 9,5. Тираж 1000 экз.

Цена договорная.

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

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