

# Эфферентная Терапия

ТОМ 13  
2007 **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*

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |    |                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ЭФФЕРЕНТНАЯ ТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ НАРУШЕНИЙ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ — БОЛЕЗНЕЙ НАКОПЛЕНИЯ Сообщение 1. Общие черты и общие принципы лечения болезней накопления. Эфферентная терапия гепатоцеребральной дистрофии<br><i>А.А.Соколов</i>                                                                | 3  | EFFERENT THERAPY IN TREATMENT OF METABOLIC DISORDERS — STORAGE DISEASES<br>Report 1. The general features and main principles of treatment of storage diseases. Efferent therapy of Wilson's disease<br><i>A.A.Sokolov</i>                                                              |
| РОЛЬ ЛИМФАТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ В МЕХАНИЗМЕ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО ГОМЕОСТАЗА ПРИ ЭКЗО- И ЭНДОГЕННЫХ ИНТОКСИКАЦИЯХ<br><i>Т.А.Асташова, Ю.И.Бородин, В.В.Асташов</i>                                                                                                                                                | 12 | ROLE OF LYMPHATIC SYSTEM IN MECHANISM OF OXIDIZING HOMEOSTASIS IN EXO- AND ENDOGENOUS INTOXICATION<br><i>T.A.Astashova, Yu.I.Borodin, V.V.Astashov</i>                                                                                                                                  |
| ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ДЕЙСТВИЯ ПРЕПАРАТОВ — ЕСТЕСТВЕННЫХ МЕТАБОЛИТОВ<br><i>О.В.Зубаткина, М.Я.Малахова</i>                                                                                                                                                                                             | 19 | EVALUATION OF EFFICACY OF THE MEDICATIONS BASED ON NATURAL METABOLITES<br><i>O.V.Zubatkina, M.YA.Malakhova</i>                                                                                                                                                                          |
| ВЛИЯНИЕ ВНУТРИСОСУДИСТОГО ЛАЗЕРНОГО ОБЛУЧЕНИЯ КРОВИ И ПЛАЗМАФЕРЕЗА НА ГЕМОРЕОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КРОВИ И СОСТОЯНИЕ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У БОЛЬНЫХ С ОТДАЛЕННЫМИ ПОСЛЕДСТВИЯМИ БОЕВЫХ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВЫХ ТРАВМ<br><i>А.В.Волкова, Т.Е.Давыденко, К.Я.Гуревич</i>                                    | 26 | INFLUENCE OF INTRAVASCULAR LASER BLOOD IRRADIATION AND PLASMAPHERESIS ON BLOOD RHEOLOGY AND CEREBRAL HEMODYNAMICS IN PATIENTS WITH REMOTE CONSEQUENCES OF CRANIAL MILITARY TRAUMA<br><i>A.V.Volkova, T.E.Davydenko, K.Ya.Gurevich</i>                                                   |
| ПРАКТИЧЕСКИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДА ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ ГЕПАРИНОПРЕЦИПИТАЦИИ ПЛАЗМЕННЫХ БЕЛКОВ (СЕЛЕКТИВНОГО ПЛАЗМАФЕРЕЗА) У БОЛЬНЫХ С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ<br><i>А.Г.Иванов</i>                                                                                                                            | 33 | A PRACTICAL EXPERIENCE OF APPLICATION EXTRACORPOREAL HEPARINOPRECIPITATION OF PLASMA PROTEINS (SELECTIVE PLASMAPHERESIS) IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS<br><i>A.G.Ivanov</i>                                                                                                          |
| КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ МОДИФИКАЦИИ ЭРИТРОЦИТНОЙ МАССЫ У БОЛЬНЫХ С ПНЕВМОНИЕЙ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА В<br><i>О.В.Великая, В.М.Провоторов, Л.С.Свекло, И.Д.Беседин</i>                                                                         | 36 | CLINICAL EFFICACY OF EXTRACORPOREAL RED BLOOD CELLS PHOTOMODIFICATION IN PATIENTS WITH PNEUMONIA AND CHRONIC VIRAL HEPATITIS B<br><i>O.V.Velikaya, V.M.Provotorov, L.S.Sveklo, I.D.Besedin</i>                                                                                          |
| О ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ ИЗУЧЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИХ РИТМОВ В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ЭНДОКРИНОЛОГИИ<br><i>В.Н.Козлов</i>                                                                                                                                                                                    | 43 | DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF STUDYING BIOLOGICAL RHYTHMS IN EXPERIMENTAL ENDOCRINOLOGY<br><i>V.N.Kozlov</i>                                                                                                                                                                               |
| СВОБодно-радикальные и гидролитические процессы крови больных раком толстой кишки под воздействием комбинированного лечения с включением интраоперационной химиотерапии на аутокрови<br><i>Ю.С.Сидоренко, Е.М.Франциянц, Л.А.Орловская, Л.Э.Емельянова, Н.В.Солдаткина, В.Х.Анапалян, М.Л.Малейко</i> | 47 | FREE-RADICAL AND HYDROLYTIC PROCESSES IN BLOOD OF COLONIC CANCER PATIENTS ARE INFLUENCED BY COMPLEX TREATMENT WITH INTRAOPERATIVE AUTOLOGOUS BLOOD CHEMOTHERAPY<br><i>Yu.S.Sidorenko, E.M.Frantsiyants, L.A.Orlovskaya, L.E.Emelyanova, N.V.Soldatkina, V.Kh.Anapalyan, M.L.Maleiko</i> |
| ВЛИЯНИЕ ОЗОНОТЕРАПИИ НА СОСТОЯНИЕ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ УРЕТРОПРОСТАТИТОМ, ОСЛОЖНЕННЫМ ИНФЕКЦИЕЙ, ПЕРЕДАЮЩЕЙСЯ ПОЛОВЫМ ПУТЕМ<br><i>А.И.Неймарк, Ю.С.Кондратьева</i>                                                                                                                 | 51 | INFLUENCE OF OZONOTHERAPY ON MICROCIRCULATION IN PATIENTS WITH CHRONIC URETEROPROSTATITIS, COMPLICATED WITH SEXUALLY TRANSMITTED INFECTION<br><i>A.I.Neimark, J.S.Kondrateva</i>                                                                                                        |
| ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ПЕКТИНА, ЙОДОСОДЕРЖАЩЕЙ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНОЙ ДОБАВКИ И НЕОРГАНИЧЕСКОГО ЙОДА НА ПРОЦЕССЫ СВОБодно-РАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ В ЖЕЛТОЧНЫХ ЛИПОПРОТЕИДАХ IN VITRO<br><i>А.Н.Мамцев</i>                                                                                                 | 58 | STUDY OF PECTIN, IODINE CONTAINING BIOLOGICALLY ACTIVE ADDITIVE AND INORGANIC IODINE INFLUENCE ON THE PROCESSES OF FREE-RADICAL OXIDATION IN VITELLINE LIPOPROTEINS IN VITRO<br><i>A.N.Mamtsev</i>                                                                                      |
| ПРИМЕНЕНИЕ СОРБЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ ГНОЙНОГО ПИЕЛОНЕФРИТА И ПАРАНЕФРИТА<br><i>К.М.Арбулиев, М.Г.Арбулиев, М.Г.Магомедов, С.Абдулатипова</i>                                                                                                                                  | 61 | APPLICATION OF SORPTIONAL METHODS IN TREATMENT OF DIFFERENT FORMS OF PURULENT PYELONEPHRITIS AND PARANEPHRITIS<br><i>K.M.Arbuliev, M.G.Arbuliev, M.G.Magomedov, S.Abdulatifova</i>                                                                                                      |
| ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ОЧАГОВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ<br><i>Н.М.Даминова, К.М.Курбонов, Н.Д.Мухиддинов</i>                                                                                                                                             | 66 | INTENSIVE TREATMENT OF HEPATIC INSUFFICIENCY IN SURGICAL TREATMENT OF FOCAL DISEASES OF THE LIVER<br><i>N.M.Daminova, K.M.Kurbonov, N.D.Muhiddinov</i>                                                                                                                                  |
| ВЛИЯНИЕ ВИБРОТРЕНИНГА НА СОСТОЯНИЕ ТРОМБОЦИТАРНОГО И ЛЕЙКОЦИТАРНОГО ЗВЕНА СИСТЕМЫ КРОВЕТВОРЕНИЯ У КВАЛИФИЦИРОВАННЫХ СПОРТСМЕНОВ<br><i>В.А.Остапенко, А.А.Михеев, И.Л.Рыбина</i>                                                                                                                       | 71 | INFLUENCES OF A VIBRATION TRAINING ON THE STATE OF THROMBOCYTE'S AND LEUKOCYTE'S LINK OF THE BLOOD SYSTEM IN QUALIFIED SPORTSMEN<br><i>V.A.Ostapenko, A.A.Mikheev, I.L.Rybina</i>                                                                                                       |

Адрес редакции: 191015, Санкт-Петербург,

Кирочная ул., д. 41

Тел./факс: (812) 445-01-59, факс: (812) 273-00-39, e-mail: gonchar@maps.spb.ru

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

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК 615.03:577.121

### ЭФФЕРЕНТНАЯ ТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ НАРУШЕНИЙ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ — БОЛЕЗНЕЙ НАКОПЛЕНИЯ

#### Сообщение 1.

#### Общие черты и общие принципы лечения болезней накопления. Эфферентная терапия гепатоцеребральной дистрофии

*А.А.Соколов*

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, Россия

### EFFERENT THERAPY IN TREATMENT OF METABOLIC DISORDERS — STORAGE DISEASES

#### Report 1.

#### The general features and main principles of treatment of storage diseases. Efferent therapy of Wilson's disease

*A.A.Sokolov*

St.Petersburg Medical Academy for Postgraduate Studies, Russia

© А.А.Соколов, 2007 г.

В статье дано обоснование выделения в отдельную группу болезней накопления. Выделены их общие черты, сформулированы основные принципы лечения. На примере гепатоцеребральной дистрофии продемонстрированы возможности эфферентной терапии в лечении болезней накопления.

The basis for unification in separate group of storage diseases is introduced. The general features of storage diseases are allocated. The main principles of treatment are formulated. Opportunities of efferent therapy of storage diseases are shown by the example of treatment of Wilson's disease.

Нарушения обмена веществ входят в IV класс МКБ-10 «Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ» в виде отдельного блока (E70—E90) — «Нарушения обмена веществ». Некоторые из них вследствие преобладания клинических симптомов поражения определенного органа или системы отнесены к другим классам болезней. Например, болезнь Рефсума, при которой нарушен метаболизм жирных кислот и в организме накапливается фитановая кислота, отнесена в МКБ-10 к VI классу «Болезни нервной системы» (G60.1), подагра, при которой в организме накапливаются соли мочевой кислоты, — к XIII классу «Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани» (M10.0, M10.3).

Большинство из нарушений обмена веществ являются врожденными — генетически обусловленными. Ряд из них характеризуется отложением или накоплением в тканях избыточного количества отдельных метаболитов (табл. 1).

Накапливаться могут крупные молекулы, такие как гликоген, сфинголипиды, муколипиды, эфиры холестерина и мукополисахариды, небольшие органические молекулы, например, мочевая кислота или отдельные аминокислоты и металлы, например, железо и медь [1].

С патофизиологической точки зрения эти болезни, несмотря на наличие ряда особенностей, могут быть выделены в отдельную группу — болезни накопления [2]. Их общие черты (признаки) следующие:

1. Причина — врожденная или приобретенная (редко) ошибка метаболизма.

2. Основа патогенеза — накопление в тканях избыточного количества компонентов внутренней среды и метаболитов.

3. Преимущественное повреждение органов и тканей, которые участвуют в депонировании, удалении из организма причинного вещества, а также в которых оно в норме участвует в обмене веществ.

Таблица 1

## Наиболее известные нарушения обмена веществ, сопровождающиеся накоплением метаболитов в тканях

| Заболевание                                            | Возраст дебюта | Накапливающееся вещество               |
|--------------------------------------------------------|----------------|----------------------------------------|
| Фенилкетонурия                                         | Д              | Фенилаланин и его побочные продукты    |
| Гомоцистинурия (недостаточность цистатионин-β-синтазы) | Д              | Гомоцистеин и метионин                 |
| Алкаптонурия                                           | В              | Гомогентизиновая кислота и ее полимеры |
| Цистиноз                                               | Д, Ю, В        | Цистин                                 |
| Первичная гипероксалурия                               | Д, Ю, В        | Глиоксалат, гликолат                   |
| Подагра                                                | В              | Ураты                                  |
| Гемохроматоз                                           | Д, Ю, В        | Железо                                 |
| Гепатоцеребральная дистрофия                           | Ю, В           | Медь                                   |
| Порфирии                                               | Д, Ю, В        | Порфирины                              |
| Гликогенозы                                            | Д, Ю           | Гликоген (часто)                       |
| Галактоземия                                           | Д              | Галактоза                              |
| Семейная гиперхолестеринемия                           | Ю, В           | Холестерин и его эфиры                 |
| Семейная гиперлипопротеидемия, тип 3                   | Д, Ю, В        | Холестерин и его эфиры                 |
| Комбинированная гиперлипидемия                         | Ю, В           | Холестерин и его эфиры                 |
| Болезнь Гоше (ЛБН)                                     | Д, Ю, В        | Глюкозилцерамид                        |
| Болезнь Фабри (ЛБН)                                    | Ю, В           | Тригексозилцерамид                     |
| Болезнь Помпе (ЛБН) (гликогеноз II типа)               | Д, Ю, В        | Гликоген                               |
| Болезнь Нимана — Пика (ЛБН)                            | Д              | Сфингомиелин                           |
| Муколипидоз (ЛБН)                                      | Д              | Гликопротеины, гликолипиды             |
| Болезнь Рефсума                                        | Д, Ю           | Фитановая кислота                      |

Примечание. ЛБН — лизосомные болезни накопления; Д — детство; Ю — юность; В — взрослый возраст (жирным шрифтом выделен возраст наиболее частой клинической манифестации).

4. Неспецифическое асептическое хроническое воспаление в поврежденных органах, приводящее к постепенному замещению функциональной ткани на рубцовую.

5. Наличие органоспецифической иммунопатологической реакции, усиливающей повреждение.

В течение болезней накопления можно выделить два периода: доклинический (начальный) период и период клинических проявлений.

**В начальном периоде** клинические проявления заболевания отсутствуют, но появляются и постепенно нарастают лабораторные и инструментальные признаки повреждения органов и тканей. Так, например, у многих пациентов с болезнью Вильсона — Коновалова заболевание начинается со стойкого повышения АЛАТ в детском возрасте. Они многократно обследуются и, как минимум у половины из них, выставляется диагноз вирусный гепатит неизвестной этиологии. Стойкая гиперурикемия, как правило, предшествует появлению приступов подагрического артрита. Атеросклеротические бляшки возникают за много лет до клинической манифестации атеросклероза. Клинические симптомы ишемии того или иного сосудистого региона появляются, когда просвет сосуда сужается более чем на  $\frac{3}{4}$  [3].

**Период клинических проявлений** протекает волнообразно. Фазы обострения и ремиссии чередуются. В фазе обострения клиническая симптоматика обычно обуславливается воспалительной реакцией в органах накопления или выведения, а в фазе ремиссии — недостаточностью функции пораженных органов.

Болезни накопления имеют общие принципы лечения. Их пять:

1. Ранняя своевременная диагностика.
2. Базисная терапия, направленная на длительное поддержание отрицательного баланса причинного вещества в организме и постепенное истощение его запасов.
3. Уменьшение выраженности иммунновоспалительной реакции в органах накопления и (или) выведения.
4. Коррекция вторичных метаболических и неметаболических нарушений, усугубляющих течение заболевания и являющихся самостоятельными факторами риска прогрессирования.
5. Заместительная терапия недостаточной функции органов (при необходимости).

Ранняя диагностика, безусловно, является главным фактором, определяющим успех лечения болезней накопления. Начало лечения в доклинический период, как правило, приостанавливает прогрессирование заболевания, способ-

ствуется улучшению лабораторных и инструментальных показателей. Как пример можно привести применение ЛНП-афереза (удаление липопротеидов низкой плотности) в качестве средства первичной профилактики развития атеросклероза и ишемической болезни сердца у пациентов с гомозиготной наследственной гиперхолестеринемией [3, 4].

Своевременную диагностику часто затрудняет выраженный полиморфизм клинической картины свойственный большинству этих заболеваний (особенно относящихся к IV классу МКБ-10). В качестве наиболее показательного примера можно привести болезнь Фабри. По данным International Center for Fabry Disease пациенты до постановки диагноза в течение 15 лет имеют симптомы заболевания и посещают до 9 специалистов и это в США, в стране с более благополучной системой здравоохранения. При гепатоцеребральной дистрофии (ГЦД) полиморфизм менее выражен. Заболевание наиболее часто манифестирует симптомами поражения печени или нервной системы, иногда гемолитическими кризами.

Основной целью лечения болезней накопления является достижение и длительное поддержание отрицательного баланса причинного вещества (патогена) в организме, т. е. выведение (включение в метаболизм) данного вещества должно превалировать над его введением (образованием). В результате этого происходит постепенное истощение запасов патогена в организме, прекращается дальнейшее прогрессирование заболевания, часто возможен регресс клинической симптоматики и уменьшение выраженности повреждения органов и тканей. Истощение запасов меди в головном мозге способствует регрессу неврологической симптоматики у больных с ГЦД (но не регрессу симптомов цирроза печени!) [6]. При эффективном лечении подагры происходит урежение приступов острого подагрического артрита, постепенно уменьшаются в размерах тофусы. При эффективной коррекции атерогенных гиперлипидемий и лечении атеросклероза описано уменьшение размеров атеросклеротических бляшек и частичное восстановление просвета сосуда [7, 8].

Однако достичь и длительно поддерживать отрицательный баланс патогена в организме часто достаточно сложно в силу ряда причин, как медицинского, так и парамедицинского характера.

К медицинским причинам можно отнести: отсутствие (болезнь Рефсума) или недоступность (болезнь Фабри, болезнь Гоше) патогенетической терапии; необходимость длительного лечения для истощения запасов патогена в организме (обычно от 2 до 5 лет); наличие побочных эффектов медикаментозной терапии, ограничивающих ее эффективность (результат длительно-

го приема препарата или чрезмерного увеличения дозы при попытках интенсификации лечения) или делающих невозможной (непереносимость препарата).

Основными парамедицинскими причинами являются: менталитет пациента (большинство пациентов хотело бы при посещении врача получить «чудо лечение», в течение короткого времени избавиться от своего недуга и не готово к длительному лечению, особенно на доклинической стадии болезни, когда клинические симптомы отсутствуют или выражены незначительно); недостаточная информированность и мотивация пациента; отсутствие системы динамического наблюдения за пациентами с хроническими заболеваниями (такая система существовала в СССР, отдельные ее элементы в настоящее время продолжают функционировать в педиатрии), т. е. больному часто просто негде наблюдаться и корректировать терапию; сложность организации программного лечения (за исключением нескольких нозологических форм — сахарный диабет, терминальная хроническая почечная недостаточность и др.) на данном этапе развития медицины в стране, т. к. большинство ЛПУ и система ОМС ориентированы в основном на оказание «однократных» разовых медицинских услуг.

Повреждение органов накопления (выведения) всегда сопровождается иммуновоспалительной реакцией, достигающей максимальной выраженности в фазе обострения. Наиболее ярким примером такой реакции является острый подагрический артрит. В других случаях иммуновоспалительная реакция менее выражена, хотя и не менее значима для прогрессирования органного повреждения (подагрическая нефропатия, вильсоновский гепатит и цирроз печени, цирроз печени и кардиомиопатия при гемохроматозе и т. д.). Она является одним из основных звеньев патогенеза заболевания и требует коррекции, осуществляемой обычно медикаментозными средствами в фазу обострения (актуальная терапия).

Прогрессирование заболевания обычно сопровождается развитием вторичных нарушений, усугубляющих течение заболевания. При ГЦД и гемохроматозе такие нарушения связаны с повреждением печени (гипербилирубинемия, гиперферментемия, гепатопривный синдром, гипокоагуляция), при атерогенных гиперлипидемиях и атеросклерозе с нарушением реологических свойств крови, ухудшением микроциркуляции. Коррекция таких нарушений проводится обычно симптоматически.

Хроническое воспаление в органах накопления (выведения) приводит к прогрессирующей потере функциональной ткани органов. При этом возникает жизненная необходимость в заместительной терапии. Примером является

инсулинотерапия при гемохроматозе, хроническая диализная заместительная терапия функции почек при болезни Фабри, трансплантация печени при декомпенсированом вильсоновском циррозе печени.

Эффективность удаления патогена из организма зависит от целого ряда факторов (рис. 1) [12].

Их подразделяют на 3 группы:

— факторы, влияющие на кратковременное снижение содержания патогенна;

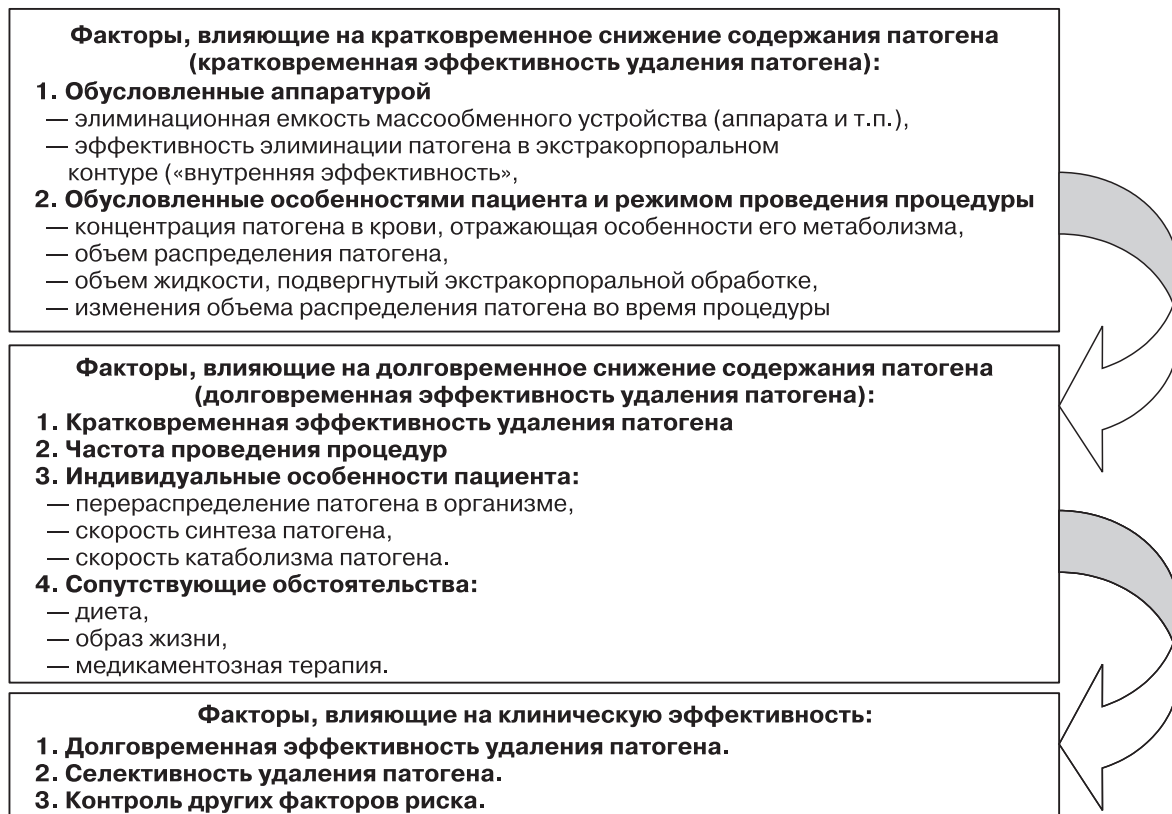


Рис. 1. Факторы, влияющие на клиническую эффективность экстракорпоральной гемокоррекции.

Основным предназначением эфферентной терапии является «выведение из организма ядовитых, балластных или потенциально опасных веществ экзогенной или эндогенной природы» [9]. Исходя из этого, она является одним из основных патогенетических методов лечения болезней накопления. По мнению академика РАМН Ю.М. Лопухина, автора термина и концепции «эфферентной терапии» [10], все существующие методы эфферентной терапии (ЭТ) по механизму действия можно разделить на 2 группы. К 1-й группе относятся методы очистки жидких компонентов организма, получившие в последующем обобщенное название «экстракорпоральная гемокоррекция» (ЭГК), ко 2-й — способы детоксикации путем воздействия на организм через главные экскреторные органы: ЖКТ, почки, легкие и кожу [11].

Чаще всего воздействие на организм осуществляется через кровь, составляющую 6–7% от массы тела. В первом случае она напрямую подвергается обработке в массообменных устройствах для извлечения патогена, во втором — участвует в доставке патогена к органам экскреции.

— факторы, влияющие на долговременное снижение содержание патогенна;

— факторы, влияющие на клиническую эффективность лечения в целом.

**Кратковременная эффективность удаления патогена** определяется видом ЭГК (коэффициент элиминации в ходе процедуры ЭГК), особенностями пациента и режима проведения процедуры (концентрация патогена в крови, отражающая особенности его метаболизма, соотношение объема распределения патогена к объему жидкости, подвергнутой экстракорпоральной обработке, скорость перераспределения патогена в кровь).

Долговременная эффективность удаления патогена зависит от кратковременной эффективности его удаления в ходе процедуры, частоты проведения процедур, индивидуальных особенностей пациента (скорость синтеза и катаболизма, перераспределение в организме) и сопутствующих обстоятельств (диета, образ жизни, медикаментозная терапия). Именно долговременная эффективность удаления патогена определяет достижение и поддержание его отрицательно-

го баланса в организме и является главным фактором, способствующим получению стойкого клинического эффекта.

Возможности эфферентной терапии болезней накопления целесообразно рассмотреть на примере 3 нозологических форм: гепатоцеребральной дистрофии, подагры и атерогенных гиперлипидемий. Наличие у них общих черт (признаков) (табл. 2), с одной стороны позволило отнести их к болезням накопления и рассматривать с единой точки зрения. С другой стороны накап-

ливающиеся вещества относились к разным классам (медь — металл, находящийся в крови в связи с комплексом (купренил), аминокислотами и олигопептидами, мочевая кислота — низкомолекулярный гидрофильный метаболит, холестерин и его эфиры — гидрофобные метаболиты, циркулирующие в крови в составе сложных липопротеидных комплексов), что предполагало различные подходы к лечению.

В настоящее время терапия гепатоцеребральной дистрофии или болезни Вильсона — Конова-

Таблица 2

**Общие черты (признаки) болезней накопления у гепатоцеребральной дистрофии, подагры, атерогенных гиперлипидемий и гемохроматоза**

| Признак                                                                                                                                            | ГЦД                                                                   | Подагра                                                                                                                                                  | Атерогенные гиперлипидемии                                                                                       | Гемохроматоз                                                                                                                 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Первичная причина                                                                                                                                  | Дефект Cu-транспортирующей АТФ-азы 7В                                 | Дефицит глутамин-гуанин-фосфорибозил-трансферазы или гипопродукция уриказы, или повышение активности фосфорибозил-пирофосфат-синтетазы и ксантиноксидазы | Дефицит ЛПНП-рецепторов или дефект апоВ и др.                                                                    | Дефект HFE-белка, приводящий к неконтролируемому всасыванию железа в кишечнике                                               |
| Вторичные причины                                                                                                                                  | Хроническое отравление медью у рабочих горнообогатительных комбинатов | Заболевания, сопровождающиеся усиленным обменом или деградацией нуклеопротеидов и (или) уменьшением объема функционирующей почечной ткани                | Изменение обмена веществ при гипотиреозе, нефротическом синдроме, ХПН, холестазах, сахарном диабете, алкоголизме | Алкогольное поражение печени, анемии, сопровождающиеся перегрузкой железом, частые трансфузии крови, поздняя кожная порфирия |
| Накапливаемое вещество                                                                                                                             | Медь                                                                  | Соли мочевой кислоты                                                                                                                                     | Холестерин и его эфиры                                                                                           | Железо                                                                                                                       |
| Повреждаемые органы и ткани, в которых данное вещество участвует в обмене веществ, депонируется или, которые участвуют в его удалении из организма | Печень, головной мозг, кровь, почки                                   | Соединительная ткань, почки                                                                                                                              | Макрофаги сосудистой стенки, желчный пузырь                                                                      | Печень, железы (поджелудочная железа, семенники и др.), сердце (ферритин сердечной мышцы)                                    |
| Наличие хронического воспалительного процесса, приводящего к постепенной утрате функции в повреждаемых органах                                     | Доказано (исход — цирроз печени)                                      | Доказано (исход — артрозы, ХПН)                                                                                                                          | Доказано (исход — атеросклероз)                                                                                  | Доказано (исход — цирроз печени, недостаточность функции желез, в т. ч. ИЗСД)                                                |
| Наличие органспецифической иммуннопатологической реакции в отношении повреждаемых органов                                                          | Доказано [13]                                                         | Доказано [14, 15]                                                                                                                                        | Доказано [16, 17]                                                                                                | Доказано [18, 19]                                                                                                            |



лова заключается в длительном поддержании отрицательного баланса меди в организме. Это достигается за счет уменьшения всасывания меди в кишечнике (диета, препараты цинка) и активизации выведения ее из организма. Основным терапевтическим воздействием является опосредованная эфферентная терапия D-пеницилламином (купренилом). D-пеницилламин обладает высокой комплексообразующей активностью и в результате уменьшения сродства меди к белкам, образует комплексы с медью, ранее связанной с белками тканей. При этом повышается концентрация нецерулоплазминовой «свободной» меди плазмы крови и возрастает в несколько раз экскреция меди с мочой, причем, в основном за счет экскреции комплекса меди с D-пеницилламином. Повышенная экскреция меди с мочой не является физиологической и может способствовать повреждению почек [20].

D-пеницилламин является неселективным комплексом и кроме меди может связывать и выводить из организма другие химические элементы. К ним относятся, прежде всего, макроэлементы кальций и магний, жизненно необходимые микроэлементы — цинк, марганец, молибден, кобальт, хром; условно жизненно необходимые микроэлементы — никель, мышьяк; потенциально токсичные микроэлементы — стронций, цирконий, золото; токсичные микроэлементы — кадмий, свинец, ртуть с формированием гипопаратиреоидизма, а в последствии, возможно, и гипомикроэлементоза. Процесс выведения других элементов особенно усиливается при истощении запасов меди в организме в результате длительной медьэлиминирующей терапии (рис. 2).

С этим могут быть связаны основные побочные эффекты длительной терапии D-пеницилламином (анорексия, тошнота, рвота, афтозный

стоматит, глоссит, искажение вкуса, дерматит, эритема, кожная сыпь, иммунодефицит, анемия, тромбоцитопения, невралгии, периферические neuropathies, аллергические реакции, артралгии, миалгии, мышечные спазмы, остеопороз).

Для контроля за адекватностью медьэлиминирующей терапии необходим мониторинг концентрации свободной меди плазмы крови, суточной экскреции меди с мочой или почечного клиренса меди, при нарастании неврологической симптоматики — дополнительно исследование в динамике концентрации меди ликвора и оценка функции гемато-ликворного барьера. Ежегодно целесообразно исследовать элементный статус организма (кровь, суточная моча, волосы).

Методы агрессивной эфферентной терапии (в том числе ЭГК) показаны при неврологической и (или) соматической экзацербации (обострении, ухудшении симптомов), возникающей вследствие и (или) несмотря на консервативную терапию. Это может произойти при нарушении диеты, системной воспалительной реакции, остром инфекционном заболевании (особенно сопровождающимся поражением печени), стрессе и других состояниях, способных привести к декомпенсации напряженно функционирующей функциональной системы детоксикации организма.

Учитывая, что основным патогенетическим фактором повреждения при ГЦД является свободная (нецерулоплазминовая) медь, предпочтение следует отдавать перфузионным операциям, направленным на ее эффективное удаление. Поскольку свободная медь находится в плазме крови в неионизированной форме и не связана с белками, можно предположить, что она связана с аминокислотами и пептидами. Операцией, позволяющей эффективно удалять свободную медь из плазмы крови, является гемофильтрация

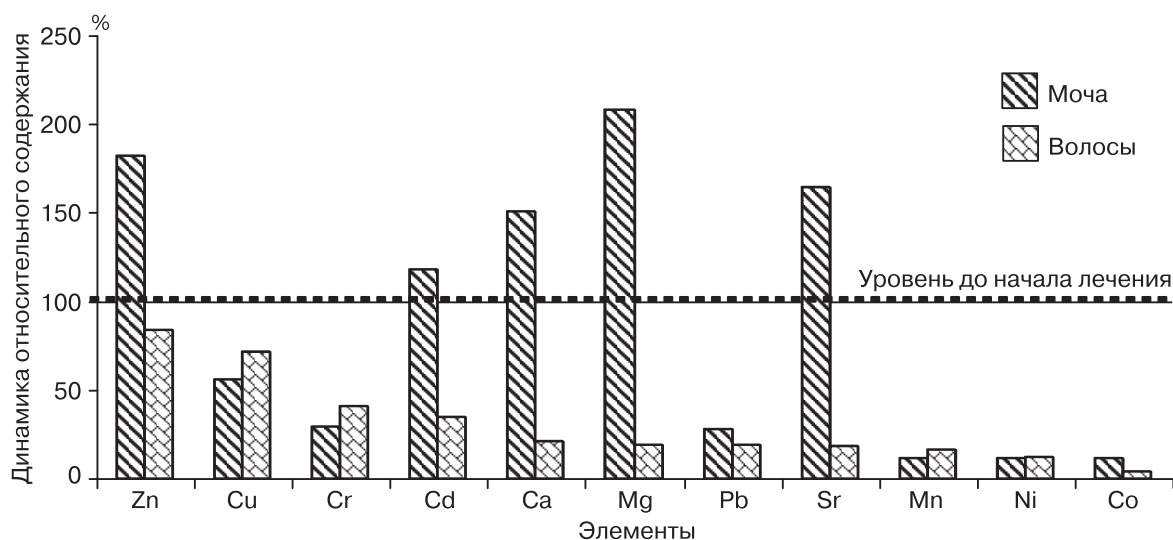


Рис. 2. Изменение содержания химических элементов в волосах и в суточной моче на фоне длительной терапии купренилом (среднее из 8 измерений).



(рис. 3). (В нашем исследовании коэффициент просеивания при гемофильтрации был равен  $0,92 \pm 0,04$ ). При ее проведении достоверно снижается концентрация мочевины, креатинина, общей и свободной меди.

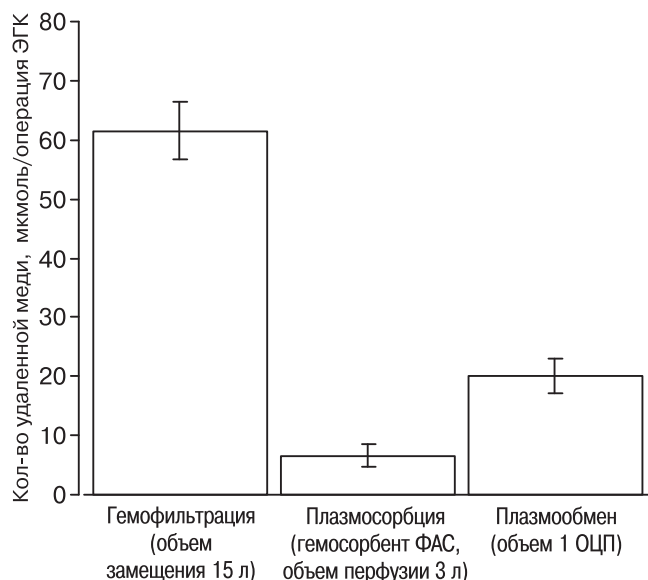


Рис. 3. Сравнение эффективности удаления меди различными методами ЭГК.

При использовании сорбционно-аферезных процедур ЭГК (плазмообмен с плазмасорбцией) концентрация свободной меди снижается достоверно, однако значимо уменьшается актив-

ность АлАТ, уровень IgG, ЦИК. За счет трансфузии с донорской плазмой крови возрастает концентрация меди церулоплазмину (рис. 4)

При тяжелом поражении печени (снижение ее синтетической функции с гипопроотеинемией и коагулопатией) целесообразно дополнять гемофильтрацию инфузией донорской плазмы. В этом случае также возможно чередование ГФ с большеобъемным плазмообменом. Альтернативой сочетания гемофильтрации с плазмообменом может быть длительная ксеногепатоперфузия [21] или длительный альбуминовый диализ [22, 23]. Сорбционные технологии ЭГК с использованием имеющихся углеродных гемосорбентов не эффективны при удалении свободной меди.

При быстром нарастании неврологической симптоматики, например, при наиболее тяжелой ригидно-аритмогиперкинетической форме ГЦД, перспективно дополнение гемофильтрации ликворосорбцией. Ликворосорбция эффективно удаляет медь из спинномозговой жидкости. Однако из-за постоянного поступления в спинномозговую жидкость меди из крови, значимое снижение уровня меди в ней возможно только в том случае, если ликворосорбции предшествует эффективная гемофильтрация, снижающая уровень свободной меди плазмы крови (рис. 5).

Снижение уровня меди в спинномозговой жидкости приводит к прекращению нарастания и даже частичному регрессу неврологической симптоматики при ГЦД.

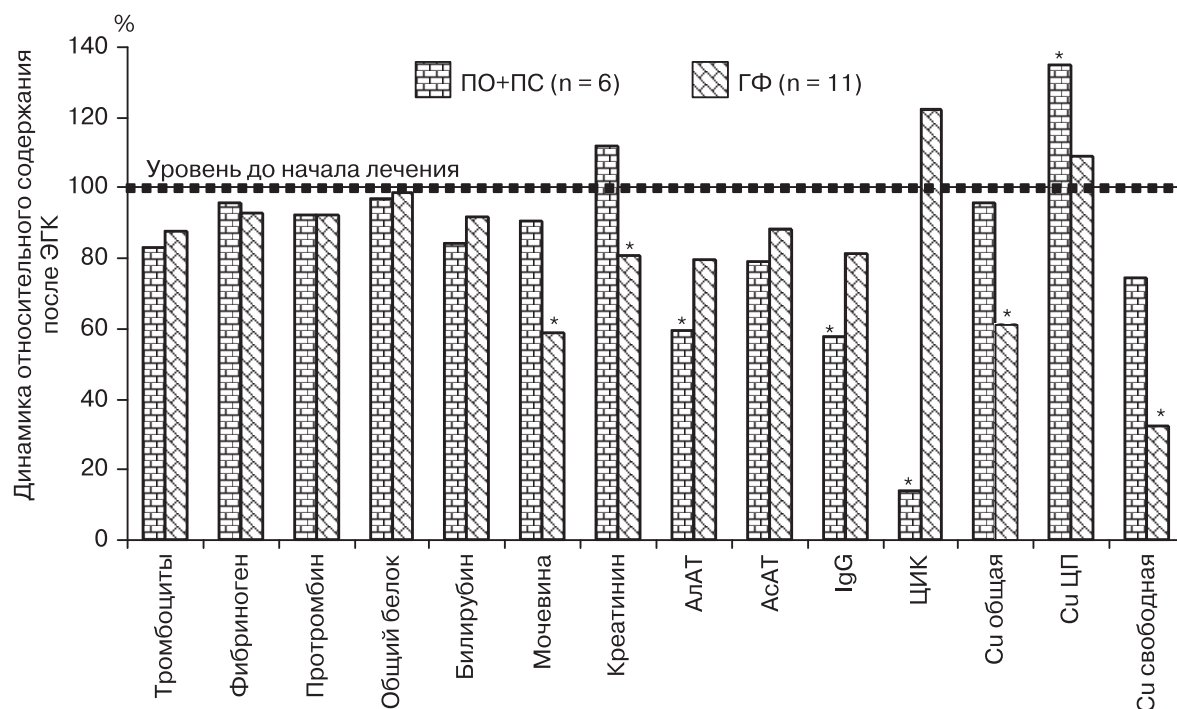


Рис. 4. Изменение биохимических показателей при проведении ЭГК у больных с ГЦД (\* — изменения до и после курса ЭГК достоверны по критерию Стьюдента для попарно связанных выборок,  $p < 0,05$ , Си ЦП — медь церулоплазмину).

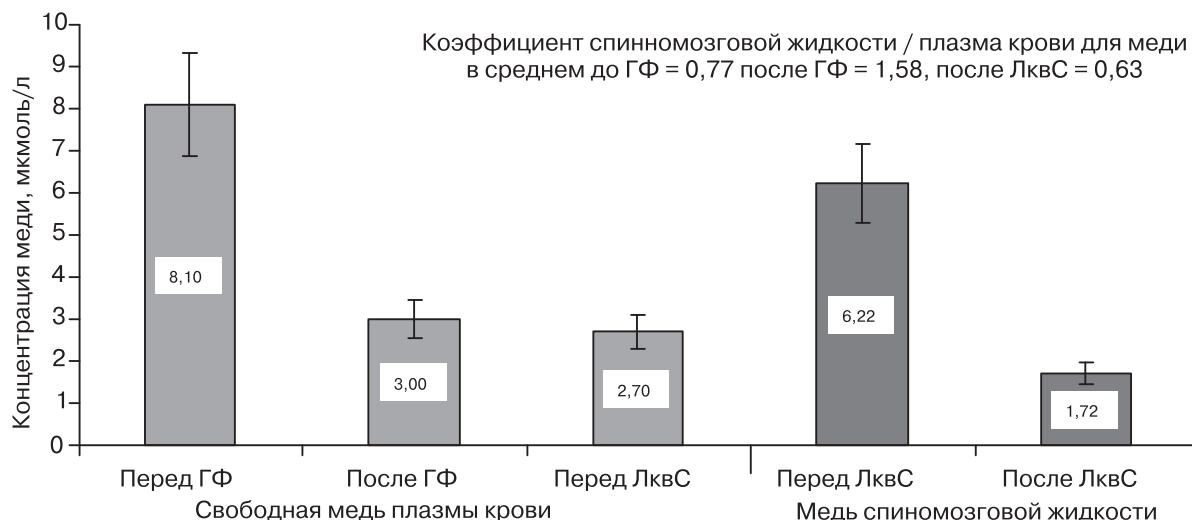


Рис. 5. Динамика концентрации свободной меди плазмы крови и меди спинномозговой жидкости при проведении ЭГК у больных с аритмогиперкинетической формой ГЦД (n = 5).

Механизмы, находящиеся в основе увеличенной проницаемости гемато-ликворного барьера для меди в направлении кровь — спинномозговая жидкость, и сниженной в направлении спинномозговая жидкость — кровь, в настоящее время не изучены. Не известно существуют ли различия в полярности проницаемости гемато-ликворного барьера в норме или они свойственны только ГЦД. Возможно, важную роль в замедлении транспорта меди из спинномозговой жидкости в кровь играет недостаточность медьтранспортирующей АТФ-азы 7В, присутствующей кроме печени и в тканях головного мозга [24].

Проведение ЭГК у больных с ГЦД позволяет стабилизировать их состояние, при своевременном применении купировать или существенно уменьшить явления соматической и неврологической экзacerbации (рис. 6). Клинически обычно это проявляется уменьшением гиперкинезов, экстрапирамидной симптоматики, снижением мышечного тонуса, улучшением координации движений, артикуляции, почерка, уменьшением

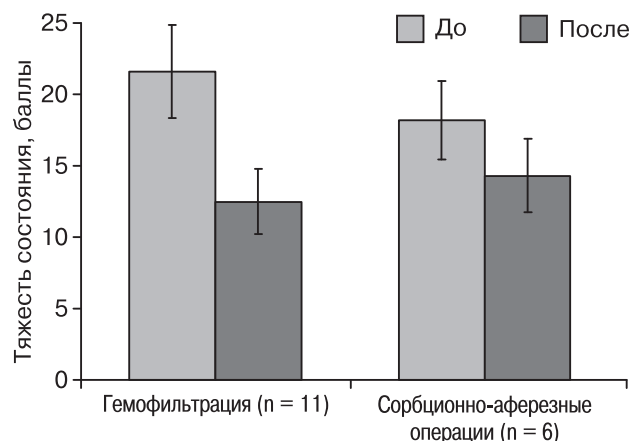


Рис. 6. Изменение тяжести состояния по шкале Голдштейна — Полешука больных с ГЦД в ходе комплексного лечения с использованием методов ЭГК.

«тяжести» в правом подреберье. После гемокоррекции значительно улучшается качество жизни пациентов (рис.7).

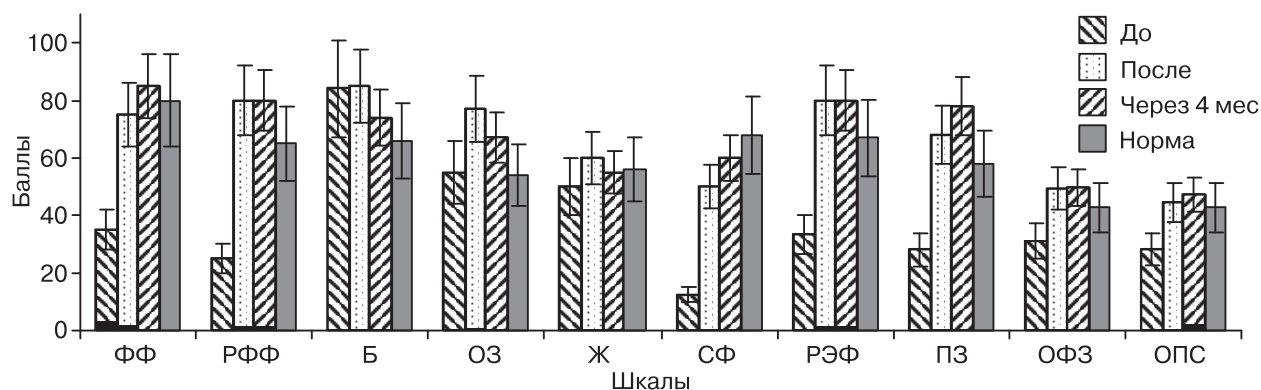


Рис. 7. Изменение показателей качества жизни (опросник SF-36) после проведения ЭГК у пациентов с ГЦД (n = 15).

ФФ — физическое функционирование, РФФ — ролевое физическое функционирование, Б — боль, ОЗ — общее здоровье, Ж — жизнность, СФ — социальное функционирование, РЭФ — ролевое эмоциональное функционирование, ПЗ — психическое здоровье, ОФЗ — общее физическое здоровье, ОПЗ — общее психическое здоровье.

При правильном выборе вида перфузионной операции, тактики инфузионно-трансфузионной терапии и оптимальной схемы стабилизации крови риск проведения ЭГК у пациентов с ГЦД сводится к минимуму.

Относительным противопоказанием (при отсутствии возможности трансплантации печени) к проведению агрессивной эфферентной терапии является несовместимое с жизнью поражение печени.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Розенберг Л.Е. Нарушение аминокислотного обмена с накоплением метаболитов в тканях // Внутренние болезни. В 10 книгах. Книга 8. Пер. с англ. / Под ред. Е.Браунвальда, К.Дж. Иссельбахера, Р.Г. Петерсдорфа и др.— М.: Медицина, 1996.— С. 157–161.
2. Jarek M. Болезни накопления // Секреты ревматологии / Пер. с англ.— М.— СПб.: БИНОМ — Невский диалект, 1999.— С. 474–479.
3. Карпов Р.С., Дудко В.А. Атеросклероз: патогенез, клиника, функциональная диагностика, лечение.— Томск: STT, 1998.— 656 с.
4. Thompson G.R. LDL apheresis // Atherosclerosis.— 2003.— Vol. 167, № 1.— P. 1–13.
5. Thompson G.R. Management of Dyslipidaemia // Heart.— 2004.— Vol. 90, № 8.— P. 949–955.
6. Stuerenburg H.J. CSF copper concentration, blood-brain barrier function and ceruloplasmin synthesis during the treatment of Wilson's disease // J. Neural. Transm.— 2000.— Vol. 107, № 3.— P. 321–329.
7. Kroon A.A., Aengevaeren W.R., van der Werf T. et al. LDL-Apheresis Atherosclerosis Regression Study (LAARS). Effects of aggressive versus conventional lipid lowering treatment on coronary atherosclerosis // Circulation.— 1996.— Vol. 93, № 10.— P. 1826–1835.
8. Yamamoto A., Harada-Shiba M., Kawaguchi A., Tsushima M. Apheresis technology for prevention and regression of atherosclerosis // Ther. Apher.— 2001.— Vol. 5, № 4.— P. 221–225.
9. Лопаткин Н.А., Лопухин Ю.М. Эфферентные методы в медицине (теоретические и клинические аспекты экстракорпоральных методов лечения).— М.: Медицина, 1989.— 352 с.
10. Лопухин Ю.М. Эфферентные методы в медицине: Актовая речь.— М., 1984.
11. Лопухин Ю.М. Эфферентная терапия. К выходу первого номера журнала // Эфферентная терапия.— 1995.— Т. 1, № 1.— С. 5–7.
12. Bosch T., Seidel D., Gurland H.J. Efficacy of lipid apheresis: definitions and influencing factors // Intern. J. Artif. Organs.— 1995.— Vol. 18, № 4.— P. 210–215.
13. Усанова М.П., Морозов С.Г., Полетаев А.Б., Полещук В.В. Аутоантитела к гепаринсвязывающим белкам головного мозга человека при гепатолентикулярной дегенерации // Нейрохимия.— 2000.— Т. 17, № 4.— С. 271–274.
14. Boogaerts M.A., Hammerschmidt D.E., Roelant C. et al. Mechanisms of vascular damage in gout and oxalosis: crystal induced granulocyte-mediated endothelial injury // Thrombos. Haemost.— 1983.— Vol. 50, № 2.— P. 576–580.
15. Насонова В.А., Астапенко М.Г. Клиническая ревматология.— Рук-во для врачей / АМН СССР.— М.: Медицина, 1989.— 592 с.
16. Климов А.Н. Аутоиммунная теория атерогенеза и концепция модифицированных липопротеидов // Вестн. АМН СССР.— 1989.— № 11.— С. 30–36.
17. Тертов В.В., Качарова А.Г., Саядян Х.С. Холестерин-содержащие циркулирующие иммунные комплексы компонент сыворотки крови больных ИБС, обуславливающий ее атерогенность // Кардиология.— 1989.— Т. 29, № 8.— С. 35–38.
18. Левина А.А., Андреева А.П., Цибульская М.М. и др. Взаимосвязь между циркулирующими иммунными комплексами и ферритином сыворотки при гиперсидерозах различной этиологии // Гематол. и трансфузиол.— 1991.— Т. 56, № 3.— С. 22–25.
19. Болезни перегрузки железом (гемохроматозы) / Под ред. А.Г.Румянцева, Ю.Н.Токарева.— М.: Медпрактика-М, 2004.— 328 с.
20. Kaplan M.M. Diagnosis and treatment of Wilson's disease // UpToDate.— 1999.— Vol. 7, № 1.
21. Полещук В.В. Комплексное лечение гепатоцеребральной дистрофии с использованием аппарата «Вспомогательная печень»: Автореф. дис.... канд. мед. наук.— М., 1993.— 27 с.
22. Kreymann B., Seige M., Schweigart U. et al. Albumin dialysis: effective removal of copper in patient with fulminant Wilson disease and successful bridging to liver transplantation: a new possibility for the elimination of protein-bound toxins // J. Hepatol.— 1999.— Vol. 31, № 6.— P. 1080–1085.
23. Manz T., Ochs A., Bisse E. et al. Liver support — a task for nephrologists? Extracorporeal treatment of a patient with fulminant Wilson crisis // Blood Purif.— 2003.— Vol. 21, № 3.— P. 232–236.
24. Yang X.L., Miura N., Kawarada Y. et al. Two forms of Wilson disease protein produced by alternative splicing are localized in distinct cellular compartments // Biochem. J.— 1997.— Vol. 326, № 3.— P. 897–902.

Поступила в редакцию 25.12.2006 г.  
Рецензент К.Я.Гуревич.

УДК:612.42:543.85:616-099

## РОЛЬ ЛИМФАТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ В МЕХАНИЗМЕ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО ГОМЕОСТАЗА ПРИ ЭКЗО- И ЭНДОГЕННЫХ ИНТОКСИКАЦИЯХ

*Т.А.Асташова, Ю.И.Бородин, В.В.Асташов*

НИИ клинической и экспериментальной лимфологии СО РАМН, Новосибирск, Россия

## ROLE OF LYMPHATIC SYSTEM IN MECHANISM OF OXIDIZING HOMEOSTASIS IN EXO- AND ENDOGENOUS INTOXICATION

*T.A.Astashova, Yu.I.Borodin, V.V.Astashov*Scientific Research Institute of clinical and experimental lymphology, Siberian Branch of the Russian  
Academy of Medical Sciences, Novosibirsk, Russia

© Т.А.Асташова, Ю.И.Бородин, В.В.Асташов, 20007 г.

Изучена роль лимфатической системы в поддержании окислительного гомеостаза в нормальных условиях гемодинамики и при артериальных циркуляторных нарушениях, моделированных у кроликов-самцов. Выполнен анализ взаимодействия трех звеньев регионарного лимфатического аппарата — интерстициального пространства, лимфатических капилляров и сосудов, лимфатических узлов. В качестве маркеров развития эндотоксикоза изучены свободные жирные кислоты как основные субстраты перекисного окисления липидов — важнейшего механизма окислительного гомеостаза. Выявлено накопление и распределение по долевым вкладам свободных жирных кислот, совокупно позволяющие судить о глубине патологической активации перекисного окисления липидов, в афферентной и эфферентной лимфе брыжеечного лимфатического узла, брыжеечном лимфатическом узле, центральной лимфе и крови. Показано, что в динамике развития эндотоксикоза лимфатический узел выступает инструментом перераспределения лимфы и крови между дренажными руслами. В системе приток — узел — отток регионарного лимфатического русла в нормальных условиях гемодинамики и при циркуляторных нарушениях лимфатический узел выступает как инструмент депонирования и перераспределения свободных жирных кислот, выполняя функцию биологического фильтра для реакционноспособных субстратов эндотоксикоза. В условиях циркуляторных нарушений брыжеечный лимфатический узел сохраняет дренажно-детоксикационную и транспортную функции, регулируя степень эндолимфатического токсического напряжения в регионарном лимфососудистом и тканевом бассейне. В динамике эксперимента выявлена регулирующая окислительный гомеостаз функция лимфатического узла, которая предусматривает реализацию механизма сброса части модифицированной лимфы в кровеносное русло и выражается в стабилизации относительного пула ненасыщенных свободных жирных кислот — основных субстратов перекисного окисления липидов.

The role of lymphatic system in maintenance of oxidizing homeostasis has been studied in normal conditions and in experimental arterial circulatory disturbances in male rabbits. Analysis of three parts of the regional lymphatic apparatus interaction (interstitial spaces, lymphatic capillaries and vessels, lymph nodes) has been done. Free fatty acids (FFA) have been studied as the basic substrate of lipid peroxidation processes (LPP) — essential mechanism of oxidizing homeostasis. Accumulation and distribution of FFA according to share contributions has been revealed that allowed to estimate the depth of the LPP pathological activation in the afferent and efferent lymph, mesenteric lymph node, central lymph and blood. It was shown that the lymph node acts as the tool of redistribution of the lymph and blood between drainage channels in dynamics of endotoxycosis development. The lymph node is considered to be a tool of deposition and redistribution of FFA in the system «inflow — lymph node — outflow» functioning as the biological filter for reactionary-potent endotoxycosis substrate in normal hemodynamic conditions and in circulatory disturbances. The mesenteric lymph node keeps drainage-detoxificational and transport functions adjusting degree of endolymphatic toxic pressure in regional lymph- and tissue pool in condition of circulatory disturbances. The regulating function of the lymph node adjusting the oxidizing homeostasis has been revealed in experiment. This function provides the mechanism of dump of a part of the modified lymph in the blood circulation and is expressed in stabilization of relative pool of nonsaturated free fatty acids — the basic lipid peroxidation processes substrates.

## ВВЕДЕНИЕ

Лимфатическая система способствует достижению физиологического оптимума внутренней среды организма, играя важную роль в системе гомеостаза и гуморального транспорта, обеспечивая нормальный гомеостаз жидкостей [1–4]. Функциональная роль лимфатической системы заключается в поддержании постоянства внутренней среды организма, его эндэкологии [4–6]. Состояние болезни, сопровождающееся развитием эндотоксикоза, вызывает срыв динамического равновесия между окружающим экзэкологическим и организменным эндэкологическим пространствами и, как следствие, катастрофу в эндэкологическом пространстве [7].

Являясь одним из ключевых звеньев в общем векторе тканевого переноса «кровь — интерстициальное пространство — лимфа», лимфатическая система вовлекается во все патологические состояния. Ослабление дренажно-детоксикационной функции лимфатической системы, развитие лимфотоксикоза, вследствие нарушений деятельности микроциркуляторного русла, приводит к накоплению интерстициальной жидкости с высоким содержанием токсичных продуктов, обуславливая повреждение клеточных структур [8]. С другой стороны в качестве существенной причины деструктивного изменения физико-химических свойств липидного бислоя клеточных мембран и, как следствие, формирование перекисных каналов повышенной проницаемости рассматривают активацию свободно-радикального процесса перекисного окисления липидов (ПОЛ) — важнейшего механизма окислительного гомеостаза, контролируемого про- и антиоксидантным равновесием [9, 10].

Стационарный уровень ПОЛ — результат равновесия двух противоположных и постоянно взаимодействующих процессов: радикалообразования и перекисного окисления, с одной стороны, и активности биоантиоксидантных систем, пополнения и реактивации их компонентов, с другой. Постоянный контроль за содержанием активных форм кислорода, свободных радикалов и гидроперекисей, как ферментативный, так и неферментативный, четко регламентирует реакции переокисления липидов. Срыв такого контроля, возникший в результате какого-либо воздействия, приводит к усилению процессов ПОЛ и накоплению в организме продуктов липопероксидации, которые, обладая высокой реакционной способностью, могут оказывать системное повреждающее действие на клетку.

Субстратами ПОЛ являются ненасыщенные свободные жирные кислоты (СЖК), находящиеся в положении мембранных фосфолипидов. Активация ПОЛ, вызванная нарушением физиоло-

гического оптимума, связана с усиленным образованием различными путями жирнокислотных радикалов, способных инактивироваться антиоксидантами, находящимися как в гидрофобной мембранной, так и в гидрофильной внутриклеточной среде [10]. Степень декомпенсированности активации ПОЛ можно рассматривать как неспецифическое патогенетическое звено в развитии эндо- и экзогенных интоксикаций.

Таким образом, увеличение пула СЖК и особенно их ненасыщенных представителей, изменение профилей их распределения в биологическом материале по сравнению с контрольными образцами может служить указанием на усиление прооксидантных процессов и, как следствие, свидетельствовать о смещении про- и антиоксидантного равновесия влево и развитии эндотоксикоза.

Информация о сравнительном распределении и накоплении в биологическом материале таких маркеров эндотоксикоза как субстраты липопероксидации — СЖК, не только позволяет судить о глубине и степени выраженности патологического процесса в лимфатическом регионе, но также выявляет роль лимфатической системы в поддержании про-антиоксидантного равновесия [11, 12].

Цель работы заключалась в выявлении роли лимфатической системы в поддержании окислительного гомеостаза в нормальных условиях и при моделировании общего и регионарного токсикоза.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В работе использовали здоровых половозрелых кроликов-самцов породы шиншилла с исходной массой тела 2,5–3 кг. Животные содержались в виварии в одинаковых условиях на стандартном рационе. Все эксперименты выполнены в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных», утвержденными приказом Минздрава СССР № 577 от 12.08.77 г. Животные были разделены на 4 группы по 7 животных в каждой.

1-я группа (К) — контрольная (интактные животные). Модель артериальной ишемии с последующей реперфузией (ишемии — реперфузии) создавалась путем срединной лапаротомии наркотизированных животных (40 мг этиминала натрия/кг массы тела) с выделением верхней брыжеечной артерии, которую на расстоянии 2–3 см от брюшной аорты пережимали наложением сосудистого зажима на 45 минут [13]. Затем снимали зажим и послойно ушивали операционную рану. Через 3 часа после снятия зажима производили забор материала. Эти животные составляли 2-ю группу.

3 группа — ложнооперированные животные (показано, что увеличение пула СЖК в исследуемых пробах, взятых в 3-й группе ложнооперированных животных, недостоверно).

4-я группа — животные ежедневно с пищей получали холестерин (0,3 г/кг массы тела) в течение 2,5 месяцев [14].

В качестве объектов исследования были выбраны афферентная и эфферентная лимфа брыжеечного лимфатического узла, брыжеечный лимфатический узел, центральная лимфа и кровь.

Лимфу забирали при помощи стеклянных микропипеток диаметром 0,5–0,8 мм с заостренным концом. Микропипетка посредством резиновой трубки была соединена с микрокомпрессором, создающим постоянное отрицательное давление в трубке и обеспечивающее поступление лимфы в микропипетку [15].

Под этиминаловым наркозом (40 мг/кг массы тела) проводили срединную лапаротомию брюшной полости животных.

Лимфу забирали в соответствии с разработанной нами последовательностью:

1) под визуальным контролем через операционный микроскоп прокалывали с помощью заостренной части микропипетки стенки нескольких лимфатических сосудов, отходящих от проксимальной и средней части тонкой кишки — набирали доузловую (афферентную) лимфу в количестве 0,3–0,4 мл;

2) с помощью заостренной части микропипетки прокалывали стенку выносящих лимфатических сосудов брыжеечных лимфатических узлов II порядка («кишечный ствол») — набирали постузловую (эфферентную) лимфу в количестве 0,6–0,8 мл;

3) с помощью хирургического доступа выделяли цистерну грудного лимфатического протока у кроликов [16], прокалывали ее стенку заостренным концом микропипетки [17] и забирали центральную лимфу в количестве 0,8–1,0 мл.

Всю забранную лимфу собирали в охлажденные жидким азотом конические пробирки емкостью 2–3 мл. Периферическую кровь для исследований забирали из краевой вены уха кролика. Забор остального материала производили после декапитации животного. К пробам всех образцов добавляли 1 каплю  $10^{-5}$  М раствора 2,6-дитретбутил-4-метилфенола в метаноле для предотвращения процессов автоокисления. Кровь центрифугировали в течение 20 минут при 1500 об/мин. Затем с помощью пипетки с переменным объемом собирали сыворотку крови в эпиндорфы. Пробы всех образцов замораживали и хранили при температуре  $-20^{\circ}\text{C}$ .

При подготовке к анализу пробы трижды экстрагировали смесью хлороформ — метанол —

вода в соотношении 8 : 4 : 3 по объему (3×3 мл), собирали и объединяли хлороформные фракции, затем отгоняли растворитель на ротационном испарителе в вакууме водоструйного насоса при температуре водяной бани  $20^{\circ}\text{C}$ .

Анализ полученных проб осуществляли методом высокоэффективной капиллярной газожидкостной хроматографии на хроматографе HP-5890A фирмы «Хьюлетт Паккард» с плазменно-ионизационным детектором, высокоэффективной капиллярной колонкой с фазой SE-30 (толщина фазы 0,25 мкм). Температуру колонки программировали от  $50^{\circ}\text{C}$  до  $300^{\circ}\text{C}$  при скорости нагрева  $10^{\circ}\text{C}$  в 1 минуту, температура узла ввода пробы и детектора —  $300^{\circ}\text{C}$ .

Идентификацию полученных методом диазотирования метиловых эфиров жирных кислот в пробах выполняли методом хромато-масс-спектрометрии и добавок заведомых образцов. Хромато-масс-спектрометрический анализ проводили на газовом хроматографе HP-6890A с капиллярной колонкой HP-5МС и масс-селективным детектором HP-5972A, снабженным библиотекой масс-спектров «NIST CSD» (62 000 соединений) и системой обработки данных ChemStation фирмы «Хьюлетт Паккард», температуру колонки программировали от  $40^{\circ}\text{C}$  до  $300^{\circ}\text{C}$  при скорости нагрева  $10^{\circ}\text{C}$  в 1 минуту, температура узла ввода пробы —  $280^{\circ}\text{C}$ .

Статистическая и математическая обработка данных проводилась с помощью методов вариационной статистики с применением метода дисперсионного анализа.

Вероятность различий между группами данных считалась достоверной при значениях  $p \leq 0,05$ .

Компьютерная обработка данных проводилась в среде Windows (Microsoft Excel).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании в качестве основных достоверно определены следующие представители СЖК: насыщенные кислоты — миристиновая, пальмитиновая, стеариновая и арахидоновая; ненасыщенные кислоты — пальмитоолеиновая, олеиновая, линолевая и арахидоновая. Выявлено накопление и распределение СЖК во всех объектах исследования в динамике выполненных экспериментов. Показано, что суммарное содержание фракции СЖК в пробах составляет от 7,31% до 65,94%. Изменение величины пула СЖК в динамике эксперимента определяли по разнице суммы СЖК в условиях модели и нормальных условиях.

О развитии эндотоксикоза позволяет судить такая величина, как индекс насыщенности (In), определяемый отношением суммарного пула насыщенных кислот к суммарному пулу способных вы-



ступать субстратами ПОЛ ненасыщенных СЖК. При этом уменьшение величины индекса насыщенности в динамике эксперимента служит указанием на возрастание доли ненасыщенных СЖК и, следовательно, активацию процесса ПОЛ.

Для выяснения функциональной роли лимфатической системы в поддержании окислительно-гомеостаза в качестве маркеров эндотоксикоза использованы СЖК и выбраны модели артериальной ишемии с последующей реперфузией и экспериментального атеросклероза, которые можно рассматривать как иллюстрацию соответственно регионарного и общего токсикозов, обусловленных циркуляторными нарушениями. Анализ долей кислот, образующих пул СЖК, в условиях взаимодействия всех трех звеньев регионарного лимфатического аппарата — интерстициального пространства, лимфатических капилляров и сосудов, лимфатических узлов — позволяет судить о степени токсического напряжения в регионарном лимфатическом русле.

Показано, что в норме накопление СЖК в системе приток — узел — отток регионарного лимфатического русла уменьшается в ряду брыжеечный лимфатический узел (49,70%), афферентная лимфа (31,77%) и эфферентная лимфа (7,31%) (табл. 1).

насыщенных СЖК к пулу ненасыщенных кислот в системе приток — узел — отток составляет соответственно 0,46, 0,50 и 0,68. Следовательно, в регионарном лимфатическом узле происходит трансформация профилей распределения СЖК таким образом, что в оттекающей лимфе преобладает вклад неспособных к пероксидации насыщенных кислот.

Полученные данные свидетельствуют тем самым о присущей лимфатическому узлу функции регуляции про- и антиоксидантного равновесия.

В условиях модели артериальной ишемии — реперфузии обнаружено возрастание пулов СЖК во всех изученных звеньях лимфатического региона (см. табл. 1). В условиях развития эндотоксикоза соотношение совокупных пулов СЖК в выносящих, приносящих лимфатических сосудах и лимфатическом узле соответствует условиям нормы: наибольшее количество кислот содержится в брыжеечном лимфатическом узле (65,94%), затем в афферентной лимфе (49,35%) и эфферентной лимфе (9,15%).

Соотношение долевых вкладов насыщенных и ненасыщенных СЖК в системе приток — узел — отток составляет соответственно 0,37, 0,48 и 0,54, указывая на увеличение, по сравнению с нормой, в каждом объекте исследования доли

Таблица 1

**Состав и относительное содержание свободных жирных кислот в брыжеечном лимфатическом узле, его афферентной и эфферентной лимфе в норме, при артериальной ишемии и экспериментальном атеросклерозе (%)**

| Название свободных жирных кислот                  | Афферентная лимфа |                     |                      | Брыжеечный лимфатический узел |                     |                      | Эфферентная лимфа |                     |                      |
|---------------------------------------------------|-------------------|---------------------|----------------------|-------------------------------|---------------------|----------------------|-------------------|---------------------|----------------------|
|                                                   | К                 | ишемия — реперфузия | модель атеросклероза | К                             | ишемия — реперфузия | модель атеросклероза | К                 | ишемия — реперфузия | модель атеросклероза |
| Миристиновая                                      | 0,26±0,01         | 0,33±0,03*          | 0,38±0,03*           | 1,42±0,05                     | 1,86±0,04*          | 1,86±0,04*           | 0,21±0,01         | 0,36±0,02*          | 0,61±0,02*           |
| Пальмитоолеиновая                                 | 1,11±0,03         | 3,11±0,02*          | 3,21±0,02*           | 3,29±0,03                     | 4,21±0,02*          | 4,21±0,02*           | 0,40±0,06         | 0,70±0,02*          | 3,75±0,02*           |
| Пальмитиновая                                     | 7,46±0,05         | 9,17±0,07*          | 10,47±0,07*          | 10,21±0,07                    | 13,88±0,04*         | 13,35±0,04*          | 2,45±0,03         | 1,13±0,02*          | 5,86±0,02*           |
| Линолевая                                         | 9,11±0,04         | 15,54±0,04*         | 16,62±0,04*          | 13,42±0,10                    | 17,25±0,03*         | 17,45±0,03*          | 1,59±0,01         | 2,05±0,03*          | 5,75±0,03*           |
| Олеиновая                                         | 11,24±0,05        | 14,41±0,03*         | 19,71±0,03*          | 15,25±0,07                    | 19,52±0,07*         | 19,85±0,07*          | 2,29±0,03         | 2,65±0,03*          | 8,65±0,03*           |
| Стеариновая                                       | 2,13±0,04         | 3,29±0,02*          | 3,49±0,02*           | 3,85±0,02                     | 4,11±0,05*          | 4,11±0,05*           | 0,29±0,01         | 1,28±0,01*          | 0,78±0,01*           |
| Арахидоновая                                      | 0,32±0,03         | 2,96±0,04*          | 3,96±0,02*           | 1,22±0,03                     | 3,66±0,03*          | 4,87±0,03*           | 0,08±0,01*        | 0,56±0,02*          | 1,26±0,02*           |
| Арахидиновая                                      | 0,14±0,02         | 0,54±0,04*          | 0,79±0,04*           | 1,04±0,05                     | 1,45±0,03*          | 1,45±0,03*           | —                 | 0,42±0,01*          | 0,42±0,01*           |
| ΣСЖК                                              | 31,77             | 49,35               | 58,63                | 49,70                         | 65,94               | 67,15                | 7,31              | 9,15                | 27,08                |
| In ΣСЖК <sub>нас</sub> /<br>ΣСЖК <sub>ненас</sub> | 0,46              | 0,37                | 0,35                 | 0,50                          | 0,48                | 0,45                 | 0,68              | 0,54                | 0,40                 |
| Холестерин                                        | 3,75±0,09         |                     | 8,34±0,11*           | 0,86±0,03                     |                     | 9,26±0,03*           | 0,20±0,02         |                     | 3,12±0,03*           |

Примечание. Результаты измерений представлены как среднее арифметическое двух параллельных измерений для каждой пробы.

\* —  $p < 0,05$  при сравнении с контролем (К).

В нормальных условиях гемодинамики регионарный лимфатический узел выступает инструментом депонирования и перераспределения СЖК, выполняя функцию биологического фильтра для реакционно-патентных субстратов эндотоксикоза. Отношение совокупного вклада

ненасыщенных СЖК и, следовательно, развитие патогенной активации ПОЛ. Однако отклонение от нормы этой величины для регионарного лимфатического узла составляет менее 5%, а трансформация профилей распределения кислот в регионарном узле обуславливает в оттекающей

лимфе рост вклада насыщенных СЖК. В условиях модели артериальной ишемии — реперфузии регионарный к зоне ишемии брыжеечный лимфатический узел сохраняет гомеостатическую и транспортную функции, участвуя в поддержании про- и антиоксидантного баланса.

Переход к условиям модели атеросклероза выявляет аналогичное указанному выше для регионарного эндотоксикоза возрастание пулов СЖК во всех изученных звеньях лимфатического региона (см. табл. 1).

В условиях развития общего эндотоксикоза соотношение совокупных пулов СЖК в выносящих, приносящих лимфатических сосудах и лимфатическом узле соответствует условиям нормы:

составляет лишь 10%, а трансформация профилей распределения кислот в регионарном узле обуславливает в оттекающей лимфе рост вклада не способных к окислению насыщенных СЖК.

В условиях модели атеросклероза регионарный лимфатический узел сохраняет гомеостатическую и транспортную функции, участвуя в поддержании про- и антиоксидантного равновесия.

Сравнительный анализ пулов СЖК в центральной лимфе и крови выявил следующие общие тенденции. При переходе от нормы к условиям модели артериальной ишемии — реперфузии для обоих объектов исследования обнаружено увеличение пула кислот (табл. 2), указывающее на ак-

Таблица 2

**Состав и относительное содержание свободных жирных кислот в центральной лимфе и крови в норме, при артериальной ишемии и экспериментальном атеросклерозе (%)**

| Название свободных жирных кислот              | Центральная лимфа |                     |                      | Кровь      |                     |                      |
|-----------------------------------------------|-------------------|---------------------|----------------------|------------|---------------------|----------------------|
|                                               | К                 | ишемия — реперфузия | модель атеросклероза | К          | ишемия — реперфузия | модель атеросклероза |
| Миристиновая                                  | 0,30±0,03         | 1,21±0,02*          | 0,35±0,02*           | 0,12±0,01  | 1,32±0,02*          | 0,19±0,02*           |
| Пальмитоолеиновая                             | 1,06±0,02         | 2,25±0,04*          | 1,98±0,04*           | 0,60±0,02  | 1,15±0,02*          | 1,15±0,02*           |
| Пальмитиновая                                 | 10,75±0,03        | 9,25±0,03*          | 13,25±0,03*          | 5,32±0,02  | 7,13±0,03*          | 8,33±0,03*           |
| Линолевая                                     | 6,69±0,03         | 8,95±0,02*          | 8,95±0,02*           | 6,13±0,03  | 12,73±0,05*         | 9,45±0,05*           |
| Олеиновая                                     | 11,75±0,04        | 14,93±0,03*         | 18,60±0,03*          | 13,58±0,03 | 17,21±0,06*         | 20,45±0,06*          |
| Стеариновая                                   | 1,68±0,02         | 2,83±0,02*          | 2,83±0,02*           | 2,95±0,05  | 3,57±0,04*          | 4,27±0,04*           |
| Арахидоновая                                  | 0,08±0,03         | 0,95±0,01*          | 0,86±0,01*           | 0,12±0,03  | 0,56±0,02*          | 0,98±0,02*           |
| Арахиновая                                    | 0,07±0,02         | 0,47±0,02*          | 0,47±0,02*           | —          | 1,09±0,04*          | 0,39±0,04*           |
| ΣСЖК                                          | 32,38             | 40,84               | 47,29                | 28,82      | 44,76               | 45,21                |
| In ΣСЖК <sub>нас</sub> /ΣСЖК <sub>ненас</sub> | 0,65              | 0,51                | 0,56                 | 0,41       | 0,41                | 0,41                 |

Примечание. Результаты измерений представлены как среднее арифметическое двух параллельных измерений для каждой пробы.

\* —  $p < 0,05$  при сравнении с контролем (К).

наибольшее количество кислот содержится в брыжеечном лимфатическом узле (67,15%), затем в афферентной лимфе (58,63%) и эфферентной лимфе (27,08%). Кроме того, в отличие от нормальных условий циркуляции, где максимальное количество холестерина содержится в афферентной лимфе, превышая его долю в брыжеечном лимфатическом узле в 4,4 раза, а в эфферентной лимфе в 18,75 раз, в условиях модели брыжеечный лимфатический узел в системе приток — узел — отток берет на себя функцию депо холестерина, превышая условия нормы в 10,8 раз.

Соотношение долевых вкладов насыщенных и ненасыщенных СЖК в системе приток — узел — отток при экспериментальном атеросклерозе составляет соответственно 0,35, 0,45 и 0,40, указывая на увеличение по сравнению с нормой в каждом объекте исследования доли ненасыщенных СЖК, свидетельствующие о росте процессов окисления. При этом отклонение от нормы этой величины для регионарного лимфатического узла

тивацию ПОЛ. Показано, что в нормальных условиях пул СЖК в центральной лимфе превышает таковой в крови на 3,56%. Однако, в условиях постишемической рециркуляции происходит обращение указанного соотношения: уже пул СЖК в крови превышает таковой в центральной лимфе на 3,92%, тем самым, свидетельствуя об усилении сброса части лимфы в кровеносное русло.

Именно этим механизмом, очевидно, регулируется важное для достижения окислительного гомеостаза постоянство долевых вкладов насыщенных и способных выступать субстратами ПОЛ ненасыщенных СЖК в крови, о чем позволяет судить величина индекса насыщенности. Механизмом регуляции окислительного гомеостаза за счет усиления сброса части лимфы с преобладающим содержанием неспособных к окислению насыщенных кислот в кровеносное русло можно объяснить практически неизменную величину In в крови в динамике эксперимента — In = 0,41 (см. табл. 2).

Обратной стороной этого процесса является активация ПОЛ в центральной лимфе, на что указывает возрастание долевых вкладов ненасыщенных СЖК и, следовательно, уменьшение величины индекса насыщенности:  $I_n = 0,65$  — нормальные условия и  $I_n = 0,51$  в условиях ишемии — реперфузии (см. табл. 2). Полученные данные указывают на развитие токсиколимфии.

Сравнительный анализ пулов СЖК в центральной лимфе и крови в условиях экспериментального атеросклероза также выявил активацию ПОЛ при переходе от нормы к условиям модели (см. табл. 2). Величины соотношения совокупных долевых вкладов СЖК ( $I_n$ ) в центральной лимфе в норме и эксперименте равные соответственно 0,65 и 0,56 выявляют увеличение вклада ненасыщенных кислот и, как следствие, развитие токсиколимфии. Однако, как и в условиях регионарного токсикоза, показано постоянство величины этого соотношения в крови (0,41) в динамике эксперимента, регулируемое, очевидно, активацией механизма сброса части лимфы в кровеносное русло и в условиях общего эндотоксикоза.

Кроме того, при моделировании атеросклероза показано превышение по сравнению с нормой содержания холестерина в 11,14 и в 8,42 раза соответственно в центральной лимфе и крови, указывая на увеличение токсического напряжения в объектах исследования.

Таким образом, анализ профилей распределения и накопления СЖК в динамике эксперимента выявляют функцию биологического фильтра у регионарных лимфатических узлов в общей защитной реакции организма на патологическую агрессию. Задерживая и перерабатывая микро- и макроагрегаты лимфы, в данном случае такие маркеры эндотоксикоза, как субстраты ПОЛ, лимфатический узел выступает носителем биологической безопасности региона, участвуя в регуляции степени эндолимфатического токсического напряжения в регионарном лимфососудистом и тканевом бассейне.

Анализ распределения и накопления СЖК в качестве маркеров эндотоксикоза позволяет

изучить процессы лимфодетоксикации как звена в механизме окислительного гомеостаза в норме и условиях развития регионарного и общего токсикоза. Обобщение выявленных в настоящей работе данных позволило сделать следующие основные выводы, свидетельствующие о типичности ответа лимфатического аппарата на срыв эндоэкологического равновесия.

## ВЫВОДЫ

1. В системе приток — узел — отток регионарного лимфатического русла в нормальных условиях гемодинамики и при циркуляторных нарушениях лимфатический узел выступает инструментом депонирования и перераспределения свободных жирных кислот, выполняя функцию биологического фильтра для реакционноспособных субстратов эндотоксикоза.

2. В условиях моделей циркуляторных нарушений брыжеечный лимфатический узел сохраняет дренажно-детоксикационную и транспортную функции, регулируя степень эндолимфатического токсического напряжения в регионарном лимфососудистом и тканевом бассейне.

3. В динамике эксперимента выявлена регулирующая окислительный гомеостаз функция лимфатического узла, которая предусматривает реализацию механизма сброса части модифицированной лимфы в кровеносное русло и выражается в стабилизации относительного пула ненасыщенных свободных жирных кислот — основных субстратов перекисного окисления липидов.

4. Функциональная роль лимфатической системы в поддержании окислительного равновесия реализуется механизмом сброса части модифицированной лимфы в кровеносное русло и заключается в перераспределении долевых вкладов свободных жирных кислот, компенсирующим развитие эндотоксикоза — на фоне общего увеличения пула кислот в крови резко возрастает доля насыщенных свободных жирных кислот, не участвующих в качестве субстратов в процессах перекисного окисления липидов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Банин В.В. Механизмы обмена внутренней среды. — РГМУ, 2000. — 272 с.
2. Банин В.В. Структурные варианты механизмов обмена внутренней среды // Бюл. СО РАМН. — 2001. — № 4. — С. 11–13.
3. Бородин Ю.И. Мозг и жидкие среды. Тканевая жидкость, кровь, спинномозговая жидкость, лимфа. — Новосибирск, 2005. — С. 149–155.
4. Левин Ю.М. Лечение, оздоровление, профилактика в условиях кризиса экологии организма. — М., 1998. — 231 с.
5. Бородин Ю.И. Эндоэкология, лимфология и здоровье // Бюл. СО РАМН. — 1999. — № 2. — С. 5–7.
6. Бородин Ю.И. Проблемы лимфодетоксикации и лимфосанации // Проблемы экспериментальной, клинической и профилактической лимфологии: Мат. междунар. симпоз. — Новосибирск, 2000. — С. 5–9.

7. *Беляков Н.А.* Эндогенные интоксикации и лимфатическая система // *Эфферентная терапия.*— 1998.— Т. 4, № 2.— С. 11–16.
8. *Буянов В.М., Алексеев А.А.* Лимфология эндотоксикоза.— М.: Медицина, 1990.— 272 с.
9. *Биленко М.В.* Ишемические и реперфузионные повреждения органов.— М.: Медицина, 1989.— 368 с.
10. *Барабой В.А., Брехман И.И., Гологин В.Г. и др.* Перекисное окисление и стресс.— СПб., 1992.— 148 с.
11. *Асташова Т.А., Юрова Е.Г., Морозов С.В.* Роль лимфатической системы в механизме окислительного гомеостаза при экспериментальном хроническом гепатите и его коррекции // *Эфферентная терапия.*— 2005.— Т. 11, № 4.— С. 33–38.
12. *Асташова Т.А., Анцырева Ю.А., Казаков О.В. и др.* Лимфатическая система в механизме окислительного гомеостаза при моделировании циркуляторных нарушений и их коррекции низкоэнергетическим лазерным излучением // *Бюл. СО РАМН.*— 2005.— № 1.— С. 74–78.
13. *Sturniolo R., Squadrito F., Altavilla D. et al.* Cloricromene improves survival rate and peritoneal macrophage function in splanchnic artery occlusion shock in rats // *Circ Shock.*— 1989.— Т. 28, № 3.— P. 267–277.
14. *Мясников А.А.* Гипертоническая болезнь и атеросклероз.— М.: Медицина, 1965.— С. 286–287.
15. *Бородин Ю.И., Асташов В.В., Голубева И.А. и др.* Исследование крови и лимфы при экспериментальной ишемии миокарда и артериальной гипертензии // *Бюл. exper. биол.*— 1992.— Т. 100, № 6.— С. 349–352.
16. *Головнев В.А., Кузнецов А.В.* Топографоанатомическое обоснование доступа к цистерне грудного протока у кроликов // *Арх. анат.*— 1991.— Т. 100, № 6.— С. 94–95.
17. *Кузнецов А.В.* Новый способ забора лимфы у животных // *Бюл. exper. биол.*— 1992.— Т. 116, № 9.— С. 329–331.

Поступила в редакцию 16.01.2007 г.  
Рецензент *Н.А.Беляков.*

УДК 615.03:577.121

## ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ДЕЙСТВИЯ ПРЕПАРАТОВ — ЕСТЕСТВЕННЫХ МЕТАБОЛИТОВ

*О.В.Зубаткина<sup>1</sup>, М.Я.Малахова<sup>2</sup>*<sup>1</sup>Поморский государственный университет им. М.В.Ломоносова, Архангельск,<sup>2</sup>Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, Россия

## EVALUATION OF EFFICACY OF THE MEDICATIONS BASED ON NATURAL METABOLITES

*O.V.Zubatkina<sup>1</sup>, M.YA.Malakhova<sup>2</sup>*<sup>1</sup>Pomor State University named after M.V.Lomonosov, Arkhangelsk,<sup>2</sup>St.-Petersburg medical academy of postgraduate studies, Russia

© О.В.Зубаткина, М.Я.Малахова, 2007 г.

Исследовано действие метаболических эффектов глицина и лимонтера на двух группах волонтеров-архангелогородцев, не предъявляющих никаких жалоб на момент обследования и считавшихся здоровыми. Комплексная оценка метаболических изменений проводилась до и после 30 дней приема препаратов. Основным методом являлся метод определения веществ среднего молекулярного пула, который позволяет регистрировать ранние метаболические изменения на уровне донозологических состояний. В результате приема препаратов формируется метаболический баланс с оптимальным соотношением катаболических и анаболических процессов за счет перераспределения веществ низкой и средней массы в крови.

Metabolic effects of glycine and limontare were studied in 2 groups of healthy volunteers from Arkhangelsk. Complex evaluation was performed at the baseline and after 30 days of treatment. The main diagnostic method was determination of middle weight molecules, which are considered as markers of early metabolic changes before the manifested disease develops. The provided medications optimized the ratio of catabolic to anabolic processes due to shifts in low and middle weight molecules concentrations in blood.

На сегодняшний день для практической медицины остается актуальным весь комплекс вопросов по разработке оздоровительных технологий и коррекции экологически обусловленного статуса в целях улучшения качества жизни людей в техногенной среде.

Многочисленными исследованиями установлено, что у немалого числа так называемых «практически здоровых» людей, находящихся вне сферы медицинского наблюдения, наличествуют донозологические состояния [1], отличительной чертой которых является преобладание неспецифических изменений над специфическими. В тоже время в лабораторной диагностике практически отсутствуют методы регистрации незначительных клинически не верифицируемых отклонений гомеостаза, которые бы позволяли своевременно дифференцировать переходное состояние предболезни, с целью предупреждения развития болезни. С этих же позиций необходимо проведение оценки упреждающей, текущей и восстановительной метаболической коррекции, повышающей возможность перестройки функционирования организма на уро-

вень, адекватный конкретным условиям его существования.

Целью данного исследования явилось изучение метаболических эффектов глицина и лимонтера (в состав входят лимонная и яблочная кислоты) — препаратов, являющихся аналогами пластических и энергетических субстратов организма.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Препараты глицин и лимонтер были выбраны нами в качестве средств профилактики гомеостатического напряжения, купирования метаболических сдвигов и повышения резистентности организма к действию факторов малой интенсивности.

Данный выбор обоснован тем, что препараты, во-первых, не имеют отрицательных эффектов последствия; во-вторых, не дают парадоксальных реакций на прием и оказывают достоверное положительное влияние на работоспособность в целом; в-третьих, в их состав входят простейшая аминокислота глицин и, в случае ли-

монтара, энергетические субстраты лимонная и янтарная кислоты, которые служат прекрасным средством как активационного воздействия, так и биохимического сопровождения при самых различных состояниях. Определенное сочетание метаболитов, входящих в состав лимонтара, увеличивает биодоступность янтарной кислоты, способствуя лучшему ее проникновению в клетку и выработке эндогенного сукцината [2]. Наконец, в-четвертых, препараты выпускаются в таблетированной лекарственной форме, что обуславливает простоту введения в организм.

Такой вариант коррекции с использованием аналогов естественных метаболитов организма обладает преимуществом отсутствия побочных эффектов и возможностью их безопасного приема лицами, считающимися «практически здоровыми».

Основным методом являлся метод определения веществ среднемолекулярного пула [3], который позволяет регистрировать ранние метаболические изменения на уровне преимущественной направленности субстратных потоков, совпадающей с конкретным фоном реактивности организма и зависящей как от настоящего, так и предшествующего состояния индивида.

Комплексная оценка метаболических изменений проводилась до и после приема препаратов у двух групп в количестве 40 человек волонтеров-архангелогородцев, не предъявляющих никаких жалоб на момент обследования и считавшихся здоровыми. Волонтеры одной из групп принимали глицин по схеме: сублингвально 0,2 г два раза в день (утром, за полчаса до еды, и вечером, перед сном) в течение трех недель. Другой группе волонтеров утренний прием глицина был заменен тем же количеством (0,2 г сублингвально) лимонтара.

Все волонтеры до приема препаратов проходили ежегодное обследование в течение 3 лет с регистрацией метаболических показателей среднемолекулярного пула веществ. 3-годовая динамика этих показателей у обследуемых была в пределах доверительных интервалов, спектральный профиль супернатантов исследуемых биологических жидкостей (плазмы крови, эритроцитов и мочи) сохранял характерную для каждого пациента форму. Полученный массив данных был соотнесен с исходными показателями.

Поскольку все волонтеры участвовали в исследованиях повторно, возможность наложения каких-либо прочих изменений (в том числе адаптационных) функционального состояния на эффекты приема препаратов исключалась.

Было проведено определение содержания веществ низкой и средней молекулярной массы (ВНиСММ) и олигопептидов (ОП) в супернатантах эритроцитов, плазмы крови и мочи с ре-

гистрацией их спектрограмм (в диапазоне длин волн 226–306 нм), отражающих качественный и количественный состав ВНиСММ супернатантов [3]. Для супернатантов плазмы крови и эритроцитов дополнительно проводилась колоночная гель-фильтрация с последующим спектральным анализом полученных фракций.

Хроматографическое фракционирование супернатантов осуществляли в колонке ( $d = 1$  см, наполнитель Molselekt G-25), используя в качестве элюента раствор ТХУ в той же конечной концентрации (5,9%) как и при получении супернатантов для оценки общей фракции ВНиСММ. Скорость потока — 1 мл/мин, время полной элюции 1 пробы — 1 час (15 пробирок по 4 мл). Спектрофотометрирование каждой из полученных фракций проводили в том же самом диапазоне длин волн (226–306 нм) как и для супернатантов, что позволяет сопоставить спектрограммы фракций со спектрограммами плазмы крови или эритроцитов этой же пробы.

Спектральные кривые фракций строились по трем осям (ось X — время, Y — нм, Z — значения экстинкций) в программе Axum 5,0.

Для полноты представления происходящих метаболических изменений определялись показатели красной крови (общий гемоглобин, цветной показатель, средняя насыщаемость эритроцита гемоглобином, средняя концентрация гемоглобина в эритроците), а также числовые характеристики ГРВ-грамм (площадь засветки изображения, коэффициент фрактальности, энтропия) супернатантов эритроцитов и плазмы крови. Снятие ГРВ-грамм проводилось методом «подвешенной капли» с использованием специального набора устройств для ГРВ-исследований жидкофазных объектов [4].

Кровь для исследований забирали из локтевой вены, натошак, перед началом приема и через день после окончания 3-недельного приема препаратов. Тогда же забирали капиллярную кровь из пальца для гематологических исследований.

Сбор мочи осуществлялся непосредственно перед забором крови.

Во время приема препаратов никаких дополнительных ограничений по питанию, употреблению алкоголя, курению, физическим нагрузкам и другим не вводилось.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Уровень среднемолекулярного пула веществ весьма лабилен к внешним воздействиям, что позволяет проводить количественную оценку метаболических сдвигов по изменению его показателей и расчетных коэффициентов. Для ряда из них была установлена «ключевая» роль в сохранении метаболической стабильности [5].

Проведенный анализ спектральных характеристик плазмы крови и эритроцитов до и после приема глицина выявил, что имеет место ряд отличительных особенностей в профиле спектрограмм (рис. 1).

После приема препарата произошел достоверно значимый ( $p < 0,05$ ) подъем максимальных значений спектрограммы эритроцитов на длине волны 258 нм, что предполагает увеличение адсорбции ВНиСММ на эритроцитарной мембране. В тоже время экстинкции спектрограммы плазмы крови снизились в интервале длин волн 238–258 нм при некотором повышении максимальных значений на длине волны 282 нм (рис. 1а). Данное изменение формы спектральной кривой плазмы свидетельствует об уменьшении доли катаболической составляющей среднемoleкулярного пула (поскольку именно в интервале длин волн 236–260 нм регистрируются вещества преимущественно катаболического происхождения [10]).

Профиль спектрограмм мочи приобрел оптимальные соотношения максимумов амплитуды на высоте пиков (238 нм и 278 нм).

Установлены качественные и количественные изменения в содержании ВНиСММ и ОП в биологических жидкостях (табл. 1).

У всех участвующих в эксперименте волонтеров достоверно увеличилось содержание ВНиСММ на эритроцитах. Данное увеличение концентрации ВНиСММ может являться результатом их повышенной адсорбции мембраной эритроцитов. В этом случае также нельзя исключать и возможность увеличения количества самих красных клеток, учитывая гемопоэтическую функцию глицина (через участие в синтезе пуриновых нуклеотидов, гема [7]).

Качественный состав ВНиСММ плазмы крови у всех обследуемых характеризовался уменьшением доли катаболической составляющей (в среднем с 19,7% до 15,9%). Характерно, что у лиц с высоким содержанием веществ катаболического пула (23–31,5%) их количество уменьшилось в 1,5–2 раза (до 15,2–16,8%) и стало соответствовать норме. Кроме того, в результате приема глицина имело место перераспределение ВНиСММ между плазмой крови и эритроцита-

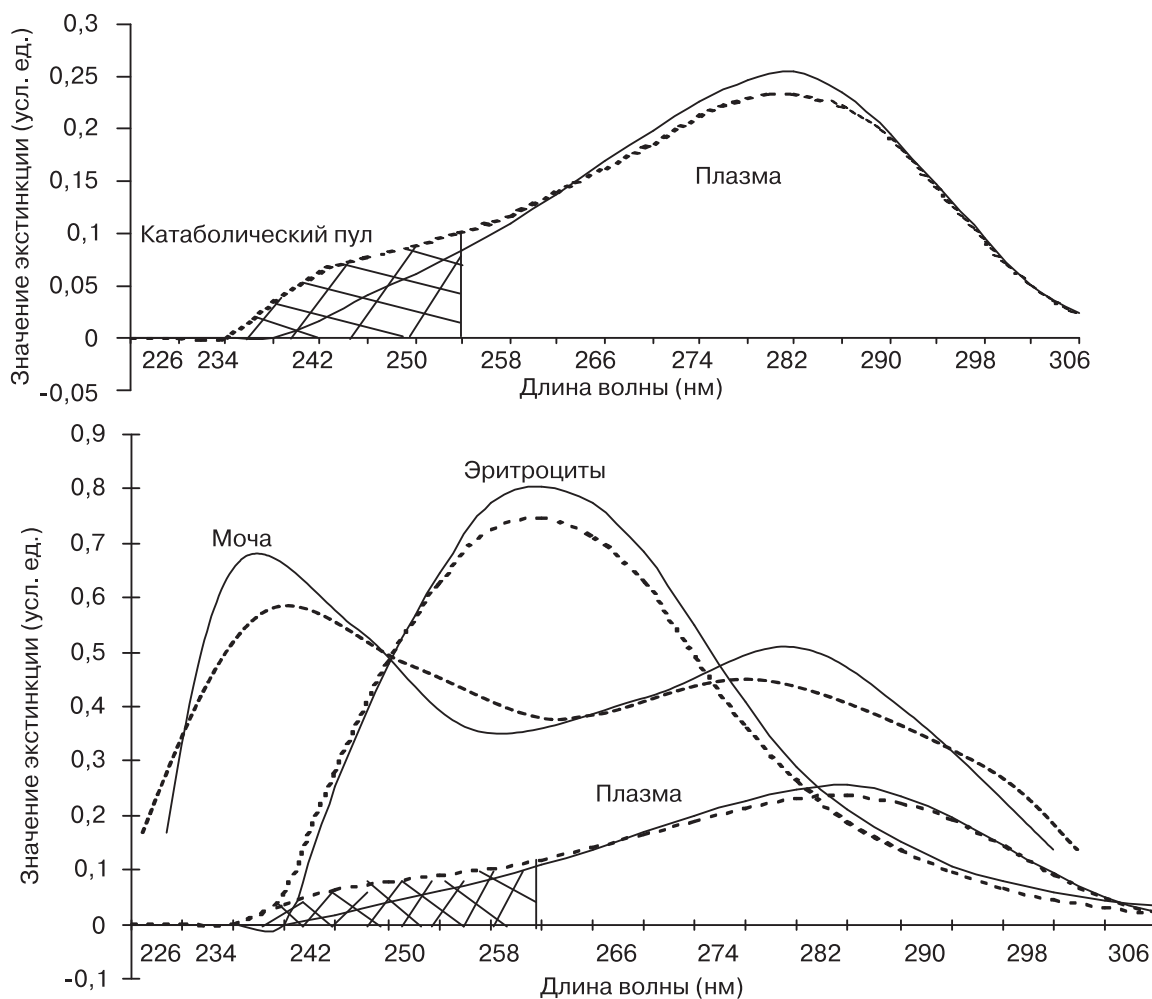


Рис 1. Усредненные спектрограммы эритроцитов и плазмы крови и мочи:

— до приема глицина, ---- после приема глицина;  катаболический пул.



Таблица 1

Показатели среднемолекулярного пула у волонтеров до и после приема глицина ( $M \pm m$ )

| Показатели            | ВНиСММ (усл. ед.) |              |            | Олигопептиды (г/л) |              |           | Кат. пул (%) | ИИ (усл. ед.) |
|-----------------------|-------------------|--------------|------------|--------------------|--------------|-----------|--------------|---------------|
|                       | эритроцитов       | плазмы крови | мочи       | эритроцитов        | плазмы крови | мочи      |              |               |
| До приема (n = 20)    | 22,91±0,60        | 9,67±0,54    | 32,98±3,13 | 0,60±0,03          | 0,32±0,02    | 4,07±0,36 | 19,7±1,41    | 16,91±0,85    |
| После приема (n = 20) | 24,27±0,62*       | 10,08±0,67   | 33,74±3,82 | 0,59±0,02          | 0,26±0,01*   | 3,24±0,37 | 15,9±0,68*   | 16,47±0,83    |

Примечание. ВНиСММ — вещества низкой и средней молекулярной массы; ОП — олигопептиды; Кат. пул — катаболический пул; ИИ — индекс эндогенной интоксикации.

\* — различия достоверны ( $p < 0,05$ ).

ми, которое в каждом случае стремилось к оптимальному распределению данных веществ в крови (к величине коэффициента распределения равной 0,5).

Концентрация ОП во всех средах (плазме крови, эритроцитах, моче) после приема глицина снизилась, при этом в плазме крови уменьшение количества ОП было достоверно значимым ( $p < 0,05$ ). Регистрируемое снижение происходит в основном за счет нерегуляторных пептидов, так как в количественном измерении доля биологически активных пептидов достаточно мала. Установленный характер изменений отражает уменьшение интенсивности процессов протеолиза, что соответствует приведенной выше отрицательной динамике значений для величины катаболического пула, и свидетельствует о возможном повышении активности пластических синтезов в организме.

Перераспределение ВНиСММ в крови, также как и изменение соотношения катаболической и анаболической составляющей пула среднемолекулярных веществ, можно рассматривать как отражение происходящей в результате приема глицина метаболической коррекции. О позитивной направленности действия препарата можно судить по снижению величины индекса эндогенной интоксикации, которое имело место после его приема (см. табл. 1).

Сравнительный анализ спектрограмм полученных колоночной гель-фильтрацией фракций показал, что спектральная кривая фракций эритроцитов до и после приема глицина достоверно значимых изменений не претерпела, в то время как характер спектрограммы фракций плазмы крови достоверно изменился (рис. 2).

Достоверными были изменения с 5-й по 8-ю фракциях плазмы крови на длине волны 230 нм (а для 5-й и 6-й фракций еще и на длине волны 242 нм), которые проявлялись снижением как значений экстинкций, так и числа спектральных пиков. Фракции с 3-й по 9-ю представлены неоднородными по своему происхождению веществами, при этом наибольшее содержание олигопептидов регистрируется в 5-й и 6-й фракциях,

и эти же фракции содержат наибольшее количество незаменимых аминокислот [8]. Следовательно, после приема глицина происходит расхождение аминокислотного пула как структурной основы синтеза белковых молекул, в частности, гемоглобина.

Проведенное гематологическое исследование показало, что после приема глицина повысились как концентрация гемоглобина, так и количество самих эритроцитов и их насыщаемость гемоглобином. Включение в схему приема энергетических субстратов — лимонной и янтарной кислот, входящих в состав препарата лимонтар, усилило гемопоэтический эффект глицина. Изменение показателей красной крови у волонтеров 2-й группы имели высокую степень достоверности (табл. 2).

Следует заключить, что в результате приема препаратов формируется метаболический баланс с оптимальным соотношением катаболических и анаболических процессов за счет перераспределения веществ низкой и средней массы в крови. Происходит изменение как количественного содержания веществ низкой и средней молекулярной массы — повышается их концентрация на эритроцитах, так и качественного состава — снижается доля катаболической составляющей пула среднемолекулярных веществ плазмы крови. Дополнительное введение энергетических субстратов усиливает гемопоэтический эффект глицина.

Исследования, проведенные на большом количестве различных биологических жидкостей, выявили высокую чувствительность метода ГРВ-биоэлектрографии по отношению к их составу [9].

В процессе исследования нами были рассмотрены изменения числовых характеристик ГРВ-грамм супернатантов плазмы крови и эритроцитов, полученных после обработки крови, взятой у волонтеров до и после приема глицина. После курса приема препарата изменения числовых характеристик ГРВ-грамм супернатантов плазмы крови и эритроцитов изменялись неоднозначно: площадь засветки ГРВ-граммы в случае плазмы крови проявляла тенденцию к снижению своих

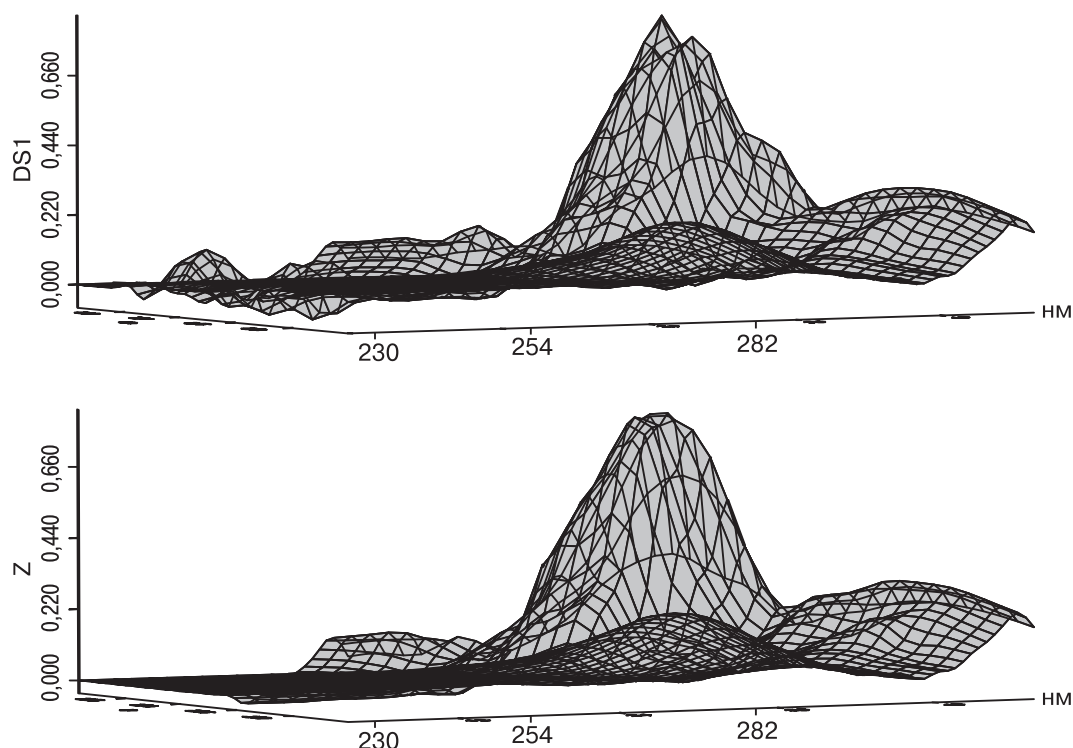


Рис. 2. Спектрограмма фракций плазмы крови до (а) и после (б) приема глицина.

Таблица 2

Показатели красной крови у волонтеров до и после приема лимонтара и глицина ( $M \pm m$ )

| Показатели       | Гемоглобин (г/л)  | Количество эритроцитов ( $\times 10^{12}/л$ ) | Цветовой показатель | СКГЭ (%)         | СНЭГ (ед.)       |
|------------------|-------------------|-----------------------------------------------|---------------------|------------------|------------------|
| Мужчины (n = 20) |                   |                                               |                     |                  |                  |
| до приема        | 139,3 $\pm$ 6,45  | 4,99 $\pm$ 0,31                               | 0,84 $\pm$ 0,04     | 29,5 $\pm$ 0,93  | 0,78 $\pm$ 0,02  |
| после приема     | 158,0 $\pm$ 6,78* | 5,33 $\pm$ 0,21*                              | 0,89 $\pm$ 0,01**   | 33,8 $\pm$ 1,08* | 0,89 $\pm$ 0,03* |
| Женщины (n = 20) |                   |                                               |                     |                  |                  |
| до приема        | 117,6 $\pm$ 9,14  | 4,04 $\pm$ 0,28                               | 0,87 $\pm$ 0,03     | 28,4 $\pm$ 1,15  | 0,75 $\pm$ 0,03  |
| после приема     | 139,0 $\pm$ 3,85* | 4,66 $\pm$ 0,12*                              | 0,89 $\pm$ 0,02     | 32,3 $\pm$ 1,32* | 0,85 $\pm$ 0,03* |

Примечание. СКГЭ — средняя концентрация гемоглобина в эритроците; СНЭГ — средняя насыщаемость эритроцитов гемоглобином.

\* —  $p < 0,001$ ; \*\* —  $p < 0,05$  — достоверность различий в группах до и после приема препаратов.

значений (от 27,10 до 24,80 $\times 100$  пс), а в случае эритроцитов — к их росту (от 23,84 до 25,81 $\times 100$  пс).

Поскольку данный параметр при одинаковом размере капель является функцией от фотонной эмиссии с их поверхности, весомый вклад в величину которого вносят активность и подвижность ионов, степень ионизации и диссоциации молекул [9], следовательно, площадь засветки ГРВ-грамм супернатантов напрямую зависит от состава биологических жидкостей и наблюдаемая динамика показателя соответствует качественным изменениям среднемoleкулярного пула веществ, произошедшим в результате проведенной метаболической коррекции (уменьшением олигопептидной составляющей плазмы крови и увеличением низкомолекулярных небелковых компонентов эритроцитов).

Показатель энтропии изменялся в той же тенденции: снижался в случае плазмы крови (от 5,67 усл. ед. до 5,65 усл. ед.) и возрастал в случае эритроцитов (от 5,63 усл. ед. до 5,69 усл. ед.). Так как энтропия в соответствии со своим определением упорядоченности в большей мере зависит от концентрации находящихся в жидкости веществ [9], то данную тенденцию можно рассматривать как увеличение отклонения от неустойчивого равновесия в динамике падения энтропии с уменьшением концентрации и наоборот.

Это также соответствует количественным изменениям среднемoleкулярного пула веществ, которые характеризовались достоверно значимым снижением концентрации ОП в плазме крови и повышением содержания ВНиСММ на эритроцитах.

Коэффициент фрактальности, характеризующий изрезанность внешнего контура ГРВ-изображения, имел тенденцию роста как в случае плазмы крови (от 1,70 усл. ед. до 1,71 усл. ед.), так и в случае эритроцитов (от 1,76 усл. ед. до 1,78 усл. ед.). Фрактальность ГРВ-грамм растворов отражает подвижность ионов, входящих в данный раствор [9]. На величину коэффициента фрактальности в данном случае влияет в большей степени качественный и количественный состав низкомолекулярных небелковых компонентов супернатантов — ВНиСММ, чем веществ белковой природы — ОП. Так, после приема курса глицина концентрация ВНиСММ на эритроцитах достоверно увеличилась ( $p < 0,05$ ) и имела тенденцию роста в плазме крови ( $p > 0,05$ ), для которой в качественном плане достоверно снизилась доля катаболической составляющей пула ВНиСММ ( $p < 0,05$ ).

В целом прослеживается коррелятивное соответствие между числовыми характеристиками

процессы элиминации ВНиСММ и ОП почками (рис. 3), что соотносится с принципом существования открытых биосистем: поддержание постоянства внутренней среды организма реализуется при условии непрерывного обмена веществами и энергией с внешней средой [10].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, определить эффективность проводимой метаболической коррекции возможно по динамике интегрального индекса эндогенной интоксикации и распределения средномолекулярных веществ между плазмой крови и эритроцитами, их оптимальному балансу. Характер изменений пула средномолекулярных метаболитов находит отражение в яркостных и геометрических параметрах ГРВ-грамм, что позволяет регистрировать даже незначительные колебания субстратных потоков. Это особенно важно в настоящий момент, когда наблюдается огромное поступление

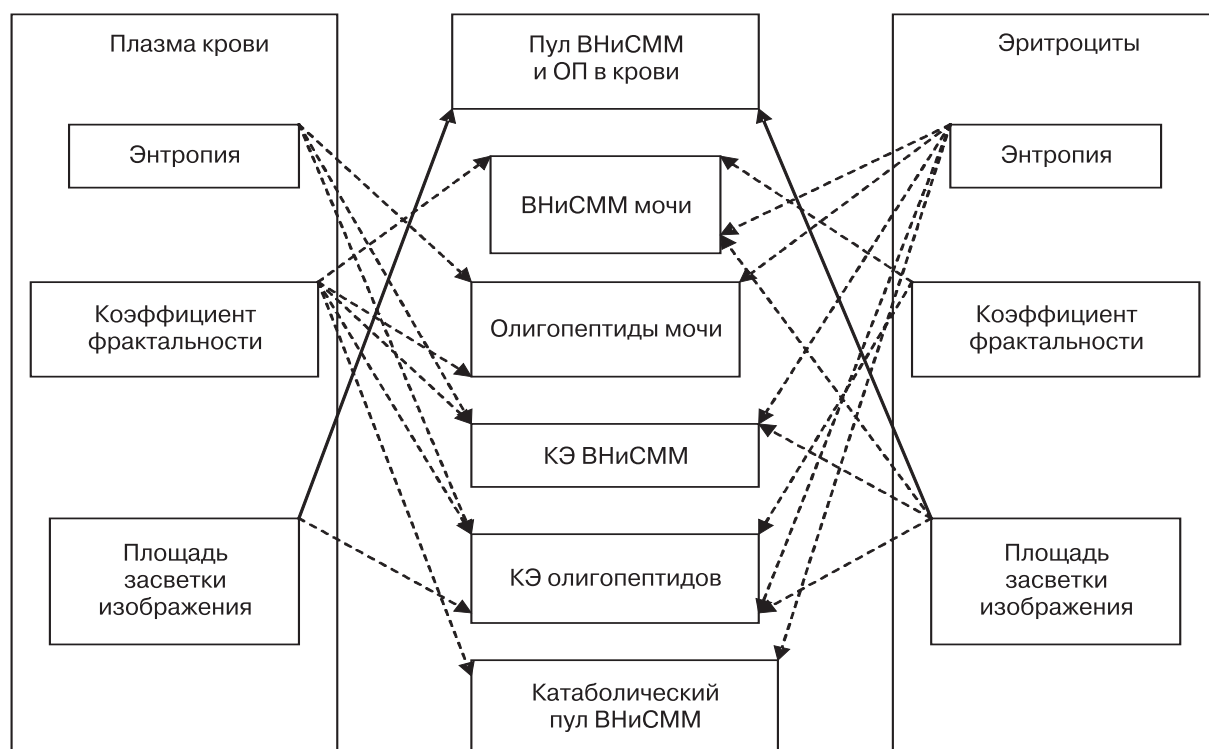


Рис. 3. Корреляционные связи ГРВ-параметров плазмы крови и эритроцитов с показателями средномолекулярного пула веществ.

энергоэмиссионных процессов и направленностью изменений средномолекулярных показателей крови. При этом следует отметить, что все определяемые ГРВ-параметры имеют отрицательные корреляционные связи с показателями средномолекулярного пула, характеризующими

на рынок всевозможных биологически активных пищевых добавок, широко рекламируется их безрецептурная продажа населению, а это неизбежно ставит перед специалистами вопросы контроля и оценки эффективности применения препаратов-фармацевтиков в практической медицине.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Захарченко М.П., Хавинсон В.Х., Нагибович О.А. и др. Проблема диагностики и коррекции донозологического статуса человека // Гиг. и сан.— 2001.— № 5.— С. 27–31.
2. Лукьянова Л.Д. Проблемы фармакологической коррекции гипоксии и поиска антигипоксантов / Клеточные механизмы реализации фармакологического эффекта.— М., 1990.— С. 184–186.
3. Малахова М.Я. Методы биохимической регистрации эндогенной интоксикации // Эфферентная терапия.— 1995.— Т. 1, № 1.— С. 61–63.
4. Коротков К.Г. Исследование ГРВ-параметров различных материалов / Основы ГРВ биоэлектрографии.— СПб.: СПбГИТМО(ТУ), 2001.— С. 280–284.
5. Зубаткина О.В., Малахова М.Я. Критерии метаболической стабильности // Эфферентная терапия.— 2002.— Т. 8, № 4.— С. 55–60.
6. Оболенский С.В., Малахова М.Я. Лабораторная диагностика интоксикации в практике интенсивной терапии.— СПб.: СПбМАПО, 1993.— 16 с.
7. Ленинджер А. Основы биохимии: В 3 т. Пер. с англ.— М., 1985.— 1056 с.
8. Малахова М.Я. Исследование отдельных фракций олигопептидов // Медицинские лабораторные технологии и диагностика.— СПб., 1999.— С. 623–624.
9. Коротков К.Г., Короткин Д.А., Крыжановский Э.В., Короткина С.А. Изучение ГРВ-параметров жидкофазных объектов // Основы ГРВ биоэлектрографии.— СПб.: СПбГИТМО(ТУ), 2001.— С. 206–215.
10. Пригожин И., Стингерс И. Порядок из хаоса.— М.: Прогресс, 1986.

Поступила в редакцию 9.01.2007 г.  
Рецензент А.М. Зайчик.

УДК 615.84+612.1:533.9.03:616.831-001

## **ВЛИЯНИЕ ВНУТРИСОСУДИСТОГО ЛАЗЕРНОГО ОБЛУЧЕНИЯ КРОВИ И ПЛАЗМАФЕРЕЗА НА ГЕМОРЕОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КРОВИ И СОСТОЯНИЕ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У БОЛЬНЫХ С ОТДАЛЕННЫМИ ПОСЛЕДСТВИЯМИ БОЕВЫХ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВЫХ ТРАВМ**

*А.В.Волкова, Т.Е.Давыденко, К.Я.Гуревич*

Госпиталь для ветеранов войн, Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, Россия

## **INFLUENCE OF INTRAVASCULAR LASER BLOOD IRRADIATION AND PLASMAPHERESIS ON BLOOD RHEOLOGY AND CEREBRAL HEMODYNAMICS IN PATIENTS WITH REMOTE CONSEQUENCES OF CRANIAL MILITARY TRAUMA**

*A.V.Volkova, T.E.Davydenko, K.Ya.Gurevich*

Hospital for War Veterans, St.Petersburg Medical Academy for Postgraduate Studies, St.Petersburg, Russia

© А.В.Волкова, Т.Е.Давыденко, К.Я.Гуревич, 2007 г.

В комплексном лечении больных с отдаленными последствиями боевых черепно-мозговых травм, применен плазмаферез и внутрисосудистое лазерное облучение крови. Благодаря этому, достигнута быстрая нормализация реологических показателей крови и гипокоагуляционный эффект. Нормализация гемореологических показателей крови способствовала улучшению состояния церебральной гемодинамики и регрессу неврологической симптоматики, что проявлялось улучшением клинического статуса больных и качества их жизни.

Plasmapheresis and intravascular laser irradiation of blood have been used in complex treatment of patients with remote consequences of traumatic military brain injury. Normalization of rheologic parameters of blood and hypocoagulation effect were achieved. Normalization of haemorheologic parameters of blood promoted the improvement of cerebral haemodynamic and recourse of neurological symptoms that was shown by improvement of clinical status of patients and quality of their life.

### **ВВЕДЕНИЕ**

Одной из основных причин смерти и инвалидности, приносящей значительный экономический ущерб, является травма головы. Последствия повреждений головного мозга являются одной из важнейших проблем современной медицины, интерес к которой неуклонно возрастает во всем мире. Это объясняется устойчивой тенденцией к росту количества черепно-мозговых травм (30–50% всех видов травм в мирное время). Нарастание травматизма в последние годы связано с учащением числа локальных конфликтов, развитием транспорта, нарастанием криминогенной обстановки. По данным ВОЗ число больных с отдаленными последствиями черепно-мозговых травм (ЧМТ) увеличивается в среднем на 2% в год [1].

Инвалидность вследствие ЧМТ весьма длительная и в 40% случаев устанавливается в отдаленном периоде ввиду отрицательного реабилитационного потенциала и прогноза [2]. Как правило, это люди трудоспособного возраста. В свя-

зи с этим сохраняется проблема реабилитации больных с последствиями ЧМТ, особенно боевого происхождения, требующая разработки новых методов лечения.

При черепно-мозговой травме нарушается центральная регуляция всех систем организма и, в особенности, ауторегуляция мозгового кровотока. Происходят нарушения метаболизма мозга, реологических свойств и свертывающей системы крови, иммунные сдвиги, а также нарушения липидного обмена, гормонального состава и ликвородинамики [3–6].

Многочисленные экспериментальные и клинические исследования эфферентных методов лечения, включающие в себя внутрисосудистое лазерное облучение крови (ВЛОК) и плазмаферез (ПА), показали их выраженное реокорригирующее, иммунокорригирующее и противовоспалительное действие [7–11]. Учитывая механизмы лечебного эффекта эфферентных методов и особенности патогенеза развития травматической болезни головного мозга, следует полагать,

что применение этих методик в лечении больных с отдаленными последствиями боевых ЧМТ, является патогенетически обоснованным и может применяться для лечения этой категории больных. Возможность коррекции гемореологических нарушений, а вместе с этим улучшение состояние церебральной гемодинамики с помощью комплексного применения эфферентных методов (ВЛОК и ПА) у больных с отдаленными последствиями боевых ЧМТ изучены недостаточно.

В проведенной работе изучено влияние эфферентных методов (ВЛОК и ПА) на гемореологические свойства крови, ее гемостатический потенциал и состояние церебральной гемодинамики у больных с отдаленными последствиями боевых ЧМТ.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучено влияние ПА и ВЛОК на гемореологические свойства крови, ее гемостатический потенциал и их связь с состоянием церебральной гемодинамики у 96 пациентов (группа А) в возрасте от 20 до 65 лет (средний возраст —  $41 \pm 3$  года). Лечение и исследование проводили в Госпитале для ветеранов войн Санкт-Петербурга. Пациенты были участниками боевых действий в Афганистане и Чечне и получили различного рода ЧМТ во время боевых действий. Длительность периода после ЧМТ составляла от 3 до 20 лет.

По тяжести травмы обследуемые были распределены следующим образом: последствия тяжелых травм мозга (сотрясения мозга и ушибы легкой степени) были представлены в 41 (42,7%) случаях, ушиб средней степени тяжести — в 31 (33,0%) случаях, ушиб тяжелой степени, проникающее ранение и сдавление головного мозга — в 19 (20,1%) случаях. Закрытые травмы мозга были в 77,8% случаев, открытые травмы и проникающие ранения — в 22,1% случаев.

Отдаленные последствия боевых ЧМТ у обследованных больных были выражены психовегетативным синдромом, основными признаками которого были вегетативная дистония, тревожно-депрессивные и ипохондрические расстройства, астено-невротические состояния, а также постоянные или пароксизмальные головные боли и головокружения. Кроме того, у больных наблюдались вестибулярный, ликвородинамический, церебрально-очаговый синдромы, а также синдром посттравматической эпилепсии. Помимо этого при лабораторном исследовании выявлены нарушения липидного обмена и гемореологических показателей крови.

ПА проводили на аппарате ПФ-05 (Россия), объем отделяемой плазмы крови составлял 30% ОЦП (в среднем  $800 \pm 50$  мл плазмы). Стабилизацию крови осуществляли согласно комбиниро-

ванной методике раствором гепарина. Инфузионная программа состояла из внутривенного введения кристаллоидных растворов (0,9% раствора натрия хлорида и раствора Рингера) в объеме, превышающем эксфузию на 300–400 мл.

Курс состоял из 3–4 операций с интервалом в 1–3 дня.

Параллельно проводили 7–8 ежедневных ВЛОК излучением гелий-неонового лазера (ГНЛ) на аппарате «Шатл-1» и «Алок» (МЕД-ЛАЗ-НЕВА, Санкт-Петербург) с длиной волны 632,8 нм и мощностью на конце световода 2–4 мВт. Разовая энергетическая доза составляла 7 Дж. Время экспозиции сеанса ВЛОК рассчитывали индивидуально, исходя из принципа необходимости облучения не менее 1/10 объема циркулирующей крови (ОЦК), и составляло от 14 мин до 23 мин в зависимости от массы тела больного (в среднем  $17 \pm 2,5$  мин) [12].

Дополнительное лечение включало в себя назначение сосудистых, ноотропных препаратов, церебропротекторов, антиоксидантов, комплекс поливитаминов, физиотерапевтические процедуры.

Группа сравнения (группа В) состояла из 37 пациентов, не различающихся по полу, возрасту, характеру ЧМТ, которым не применяли ПА и ВЛОК. Достоверных различий в исходных показателях в обследуемых группах не наблюдалось ( $p > 0,05$ ).

Оценку коагуляционного потенциала крови проводили по общепринятой методике с использованием оборудования и специального набора реактивов. О состоянии гемореологии судили на основании изучения деформируемости и вязкости эритроцитов по методике З.Д.Федоровой и М.А.Котовщиковой [13] с использованием оборудования и реактивов для определения реологических свойств крови.

Состояние церебральной гемодинамики оценивали по данным реоэнцефалографии (РЭГ) на реоанализаторе (ЗАО «Диамант», Россия) и ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) на диагностическом комплексе «Ангиодин» (Россия), с программным обеспечением Win Patient и Expert Doppler Diagnostics 2001 года.

Исследования проводились до начала лечения и сразу после окончания курса лечения.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При лабораторном исследовании бывших воинов, получивших ЧМТ во время боевых действий, выявлены гемореологические нарушения и склонность к гиперкоагуляции у 53,1% (51 человек) больных. Индекс деформируемости (ИД) отмытых эритроцитов и индекс деформируемости неотмытых эритроцитов были ниже нормы и составляли  $2,4 \pm 0,04$  и  $1,9 \pm 0,04$  усл. ед. соответ-



ственно, а коэффициент вязкости (КВ) был выше нормы ( $1,8 \pm 0,03$  усл. ед.).

Исследуя состояние церебральной гемодинамики по данным УЗДГ, было выявлено отклонение скоростных показателей линейного кровотока у 63,5% (61 человек) пациентов со снижением индекса сопротивления (IR), пульсационного индекса (PI), индекса Стюарта (SD) и индекса вазомоторной регуляции (IVMR) как проявления ангиодистонии.

При анализе реограммы головного мозга у обследуемых больных до лечения была отмечена тенденция к снижению уровня кровенаполнения в артериальном отделе сосудистого бассейна, затруднение венозного оттока у 82,3% (89 человек) пациентов, повышение тонуса мозговых сосудов с признаками неустойчивости сосудистого тонуса.

После лечения у больных группы А ИД неотмытых эритроцитов увеличился у 41 (80,3%) пациента, не изменился у 10 (19,6%) пациентов, ухудшения показателя не наблюдалось. В среднем он составил  $3,2 \pm 0,06$  усл. ед. (табл. 1).

По сравнению с исходными показателями имелась достоверная разница ( $p < 0,03$ ).

В контрольной группе В статистически достоверной динамики этого показателя не наблюда-

Статистический анализ выявил достоверное различие ( $p < 0,05$ ) между всеми исследуемыми гемореологическими показателями до и после лечения в основной группе, а также между этими показателями основной и контрольной групп после лечения ( $p < 0,05$ ).

Исходно среди обследованных больных группы А до лечения у 51 (53,1%) человека отмечалась склонность к гиперкоагуляции, у 45 (46,8%) человек зафиксирована изокоагуляция; в контрольной группе В соответственно 51,3% (19 человек) и 48,6% (18 человек).

Перед началом лечения средние показатели коагулограммы в обследуемых группах достоверно не различались. После окончания курса лечения склонность к гиперкоагуляции сохранялась у 7,2% (7 человек) пациентов основной группы А, в остальных случаях наступала изокоагуляция. У больных контрольной группы В после лечения склонность к гиперкоагуляции сохранялась у 32,4% (12 человек) пациентов, у остальных больных была изокоагуляция (рис. 1).

У больных, которым проводили комплексное лечение в сочетании с эфферентными методами достоверно ( $p < 0,05$ ) изменились все показатели коагулограммы (табл. 2): удлинилось активированное парциальное тромбопластиновое вре-

Таблица 1  
Изменение реологических свойств крови в результате лечения у обследуемых групп больных ( $M \pm m$ )

| Группы больных | Вязкость крови |               | Деформируемость эритроцитов (усл. ед) |               |            |               | Фибриноген (мг%) |               | Гематокрит (%) |               |
|----------------|----------------|---------------|---------------------------------------|---------------|------------|---------------|------------------|---------------|----------------|---------------|
|                |                |               | неотмытые                             |               | отмытые    |               |                  |               |                |               |
|                | до лечения     | после лечения | до лечения                            | после лечения | до лечения | после лечения | до лечения       | после лечения | до лечения     | после лечения |
| A (n = 113)    | 1,8±0,06       | 1,4±0,05* †   | 1,9±0,06                              | 3,2±0,06* †   | 2,4±0,06   | 3,6±0,05* †   | 550±12,1         | 250±8,4*†     | 52±1,6         | 40±1,5*†      |
| B (n = 35)     | 1,7±0,07       | 1,65±0,07     | 1,95±0,07                             | 2,1±0,06      | 2,3±0,07   | 2,8±0,07      | 525±19,5         | 520±20,3      | 45±3,5         | 45±4,05       |

\* — достоверность показателя до и после лечения,  $p < 0,03$ ; † — достоверность различия показателя между группами А и В.

лось, хотя имелась склонность к его увеличению (в среднем  $2,1 \pm 0,06$  усл. ед.) у 21% больных (см. табл. 1).

ИД отмытых эритроцитов у пациентов группы А увеличился у 44 (86,2%) пациентов, не изменился у 7 (13,7%) пациентов и в среднем составил  $3,6 \pm 0,05$  усл. ед., (см. табл. 1). Ухудшения показателя не наблюдалось. В контрольной группе этот показатель увеличился у 26% больных и в среднем составил  $2,8 \pm 0,07$  усл. ед. (см. табл. 1).

КВ эритроцитов у пациентов группы А после проведенного лечения уменьшился у 45 (88,2%) человек, не изменился у 6 (11,7%) пациентов и в среднем составил  $1,4 \pm 0,05$  усл. ед. (см. табл. 1).

В контрольной группе В КВ эритроцитов уменьшился у 5 (26,3%) пациентов, остался без изменений у 12 (63,5%) пациентов. увеличился у 2 (10,5%) пациентов и в среднем составлял  $1,65 \pm 0,07$  усл. ед. (см. табл. 1).

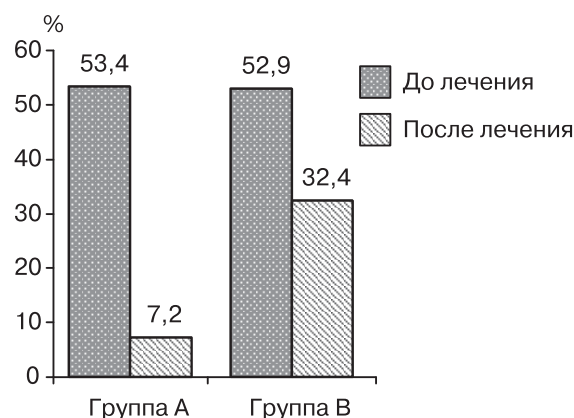


Рис. 1. Изменение показателей коагулограммы (склонность к гиперкоагуляции) у обследуемых групп больных.

мя (АПТВ) и активированное время рекальцификации (ABP), увеличилась фибринолитическая активность (ФА) (до лечения в среднем со-



Таблица 2

Динамика показателей коагулограммы в результате лечения у пациентов основной и контрольной групп ( $M \pm m$ )

| Тест коагулограммы                 | Нормальные значения | Группа А            |                        | Группа В            |                        |
|------------------------------------|---------------------|---------------------|------------------------|---------------------|------------------------|
|                                    |                     | до лечения (n = 96) | после лечения (n = 93) | до лечения (n = 35) | после лечения (n = 28) |
| ABP (с)                            | 25–35               | 41±0,3              | 57,5±0,2*              | 38±0,3              | 38±0,44**              |
| АПТВ (с)                           | 25,0–35,0           | 42,8±0,5            | 54,2±0,3*              | 42,4±0,6            | 43,0±0,4**             |
| Толерантность плазмы к гепарину, с | 60–180              | 155±4,0             | 130±3,8                | 145±10,6            | 145±12,1               |
| ПТИ, %                             | 93–107              | 104±0,8             | 99±0,5                 | 101,6±1,35          | 101,4±1,3              |
| Фибриноген, мг%                    | 150–300             | 550±12,1            | 250±8,4*               | 525±19,5            | 520±20,26**            |
| Фибринолитическая активность, мин  | 120–240             | 87±4,8              | 120±6,73*              | 95±14,2             | 100±16,2**             |
| Этаноловый тест                    |                     | Отрицательный       |                        |                     |                        |
| Тромботест, баллы                  | 4–5                 | 5,7±0,4             | 4,5±0,3*               | 5,6±0,6             | 5,5±0,5**              |

Примечание: n — число пациентов; ABP — активированное время рекальцификации; АПТВ — активированное парциальное тромбопластиновое время; ПТИ — протромбиновый индекс.

\* — достоверность различия показателя в основной группе до и после лечения ( $p < 0,05$ ); \*\* — достоверность различия показателя между основной и контрольной группой после лечения ( $p < 0,05$ ).

ставляла  $120 \pm 4,8$  мин., после лечения —  $87 \pm 6,7$  мин.), уменьшилось среднее значение тромботеста (до лечения —  $5,7 \pm 0,4$  балла, после лечения —  $4,5 \pm 0,3$  балла), достоверно уменьшился фибриноген плазмы с  $550 \pm 12,1$  мг% до  $250 \pm 8,7$  мг%, что свидетельствовало об изменении гемостатического потенциала крови в сторону изокоагуляции.

У больных контрольной группы В также были определены изменения показателей коагулограммы в процессе лечения, но достоверной разницы в итоговых показателях отмечено не было.

При сравнении результатов лечения между группами была отмечена статистически достоверная разница ( $p < 0,05$ ) всех показателей коагулограммы, где лучшие результаты были достигнуты у больных группы А.

При анализе показателей доплерографии сосудов головного мозга у больных группы А после лечения отмечено достоверное увеличение IVMR, который увеличился до  $88 \pm 1,24\%$ , были достоверно изменены ( $p < 0,05$ ) PI в области позвоночной артерии (ПА), среднемозговой артерии (СМА) и заднемозговой артерии (ЗМА); IR в области общей артерии (ОА) и СМА; SD в области ЗМА и СМА; индекс спектрального расширения (SB) во всех исследуемых сосудистых бассейнах (табл. 3) и как следствие — улучшение скоростных показателей линейного кровотока у 77 (80%) пациентов. Нормальные показатели скорости мозгового кровотока наблюдались у 17 (18%) обследуемых и без изменений у 2 (2%) больных (рис. 2).

В контрольной группе В результаты лечения распределялись следующим образом: улучшение скоростных показателей линейного кровотока было отмечено у 11 (31%) пациентов, нормализа-

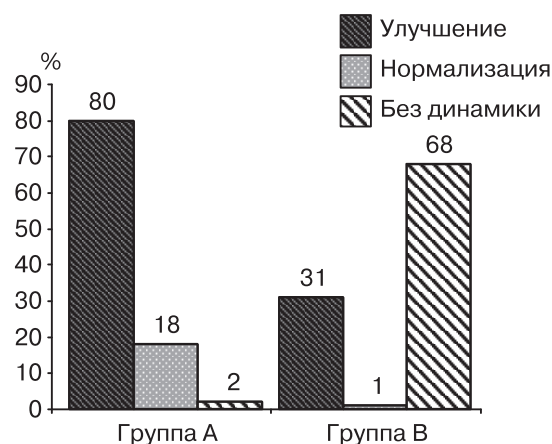


Рис. 2. Динамика изменения скоростных показателей мозгового кровотока у больных основной (группа А) и контрольной (группа В) групп по данным ультразвуковой доплерографии.

ция — у 1 (1%) и без динамики у 25 (68%) больных. При проведении сравнительного анализа результатов лечения между группами, выявлено достоверное различие ( $p < 0,05$ ) итоговых показателей доплерографии у больных группы А по сравнению с этими же показателями больных группы В.

По данным РЭГ у больных основной группы А после лечения была выявлена достоверная разница ( $p < 0,01$ ) всех показателей реограммы по сравнению с исходными (табл. 4).

Обращает на себя внимание достоверное увеличение реографического индекса (РИ) с  $0,45 \pm 0,03$  до  $0,62 \pm 0,04$  усл. ед., амплитуды реограммы (АРГ) с  $44 \pm 0,58$  до  $53 \pm 0,79$  Ом и снижение реографического диастолического индекса (ДСИ), что свидетельствовало об увеличении кровенаполнения сосудистого бассейна головного мозга, нормализации сосудистого тонуса

Таблица 3

**Динамика показателей кровотока сосудов головного мозга и брахицефальных артерий по данным доплерографии ( $M \pm m$ )**

| Показатели  | Группа А (n = 96) |               | Группа В (n = 35) |               |
|-------------|-------------------|---------------|-------------------|---------------|
|             | до лечения        | после лечения | до лечения        | после лечения |
| <b>PI</b>   |                   |               |                   |               |
| ОСА         | 1,22±0,3          | 1,32±0,4      | 1,35±0,3          | 1,35±0,4      |
| ОА          | 0,5±0,2           | 0,8±0,3       | 0,55±0,2          | 0,6±0,3       |
| ПА          | 0,95±0,1          | 0,54±0,2*     | 0,98±0,4          | 0,97±0,3**    |
| ЗМА         | 0,76±0,3          | 1,46±0,1*     | 0,8±0,3           | 0,9±0,2**     |
| СМА         | 0,19±0,3          | 0,84±0,2*     | 0,21±0,2          | 0,23±0,1      |
| <b>IR</b>   |                   |               |                   |               |
| ОСА         | 0,57±0,2          | 0,65±0,2      | 0,73±0,2          | 0,73±0,2      |
| ОА          | 0,5±0,1           | 0,8±0,1*      | 0,6±0,2           | 0,6±0,2       |
| ПА          | 0,44±0,1          | 0,45±0,1      | 0,58±0,2          | 0,58±0,2      |
| ЗМА         | 0,52±0,1          | 0,66±0,1      | 0,67±0,2          | 0,67±0,1      |
| СМА         | 0,21±0,2          | 0,54±0,1*     | 0,28±0,2          | 0,28±0,2      |
| <b>SD</b>   |                   |               |                   |               |
| ОСА         | 2,95±0,2          | 3,19±0,2      | 3,4±0,2           | 3,4±0,1       |
| ОА          | 1,9±0,2           | 1,94±0,1      | 2,1±0,1           | 2,1±0,1       |
| ПА          | 1,99±0,4          | 1,79±0,4      | 1,93±0,2          | 1,93±0,2      |
| ЗМА         | 2,05±0,2          | 2,47±0,1*     | 2,05±0,1          | 2,05±0,1      |
| СМА         | 1,12±0,2          | 2,19±0,1*     | 1,17±0,1          | 1,19±0,2**    |
| <b>SB</b>   |                   |               |                   |               |
| ОСА         | 23±0,8            | 12±0,9*       | 24±1,1            | 25±1,3**      |
| ОА          | 15±0,4            | 23±0,5*       | 19±0,9            | 19±0,9**      |
| ПА          | 34±0,9            | 15±0,9*       | 28±0,5            | 27±0,6**      |
| ЗМА         | 22±0,9            | 58±1,2*       | 21±1,2            | 22±1,4**      |
| СМА         | 15±0,5            | 35±0,6*       | 19±1,4            | 20±1,5**      |
| <b>IVMR</b> |                   |               |                   |               |
| СМА         | 74,5±1,1          | 88±1,24*      | 75±0,3            | 76±0,5**      |

Примечание: n — количество пациентов; PI — индекс пульсации; IR — индекс циркуляторного сопротивления; SD — индекс Стюарта; SB — индекс спектрального сопротивления; IVMR — индекс вазомоторной регуляции; СМА — среднечеребная артерия; ЗМА — задняя мозговая артерия; ПА — позвоночная артерия; ОА — общая артерия; ОСА — общая сонная артерия.

\* — достоверность различия показателя в основной группе до и после лечения ( $p < 0,05$ ); \*\* — достоверность различия показателя между основной и контрольной группой после лечения ( $p < 0,05$ ).

и уменьшении проявлений затруднения венозного оттока.

У больных контрольной группы достоверного изменения реографических показателей отмечено не было.

При проведении корреляционного анализа между показателями гемореологии и состоянием церебральной гемодинамики выявлена сильная корреляционная зависимость ( $r = 0,76$ ). То есть, с уменьшением коэффициента вязкости крови и склонности к гиперкоагуляции улучшаются скоростные показатели линейного кровотока по церебральным сосудам и ДСИ, при этом, при неврологическом осмотре отмечалось уменьшение проявлений очаговой микросимптоматики, а также количества предъявляемых жалоб.

Исследуя гемостатический потенциал и реологические свойства крови у больных с отдаленными последствиями боевых ЧМТ, мы установили, что у этих пациентов была отмечена склонность к гиперкоагуляции и увеличение вязкости крови, что подтверждает мнение авторов о том, что ЧМТ нарушает физиологическое равновесие между свертывающей и противосвертывающей системами крови не только в остром периоде, но и на отдаленных ее этапах [3, 5, 14].

При применении в комплексном лечении повторных сеансов (3–4) ПА и ВЛОК выявлена нормализация вязкостных показателей и свертывающей системы крови, что подтверждает реокорректирующий эффект использованных эфферентных методов.

Таблица 4

Изменение церебральной гемодинамики по данным РЭГ ( $M \pm m$ )

| Показатели   | Группа А (n = 96) |               | Группа В (n = 37) |               |
|--------------|-------------------|---------------|-------------------|---------------|
|              | до лечения        | после лечения | до лечения        | после лечения |
| АРГ, Ом      | 75±0,44           | 78,6±0,45*    | 77±1,05           | 78±0,9        |
| РИ, усл. ед. | 1,13±0,03         | 1,17±0,03     | 1,05±0,05         | 1,05±0,44     |
| КА, %        | 18,6±0,05         | 17±0,02*      | 15,4±0,02         | 16±0,03* **   |
| ПСТ, %       | 16,6±0,35         | 14,5±0,42     | 15,8±0,58         | 15,75±0,6     |
| ДСИ, %       | 131±0,68          | 116±0,46*     | 138±0,67          | 139±0,6**     |
| СНКВ, %      | 63±0,27           | 63±0,32       | 62±0,76           | 62±1,01       |
| АРГ, Ом      | 44±0,48           | 53±0,79*      | 45±1,02           | 46±1,01       |
| РИ, усл. ед. | 0,45±0,03         | 0,62±0,04*    | 0,46±0,05         | 0,48±0,07**   |
| КА, %        | 13±0,05           | 10±0,02*      | 13±0,01           | 13±0,02**     |
| ПСТ, %       | 20,1±0,44         | 21,8±0,5*     | 19,9±0,48         | 19,8±0,48**   |
| ДСИ, %       | 126±0,44          | 113±0,28*     | 127±0,48          | 126±0,48**    |
| СНКВ, %      | 62±0,31           | 62±0,42       | 64±0,8            | 64±1,13       |

Примечание: n — число пациентов; АРГ — амплитуда реограммы; РИ — реографический индекс; КА — коэффициент ассиметрии; ПСТ — показатель сосудистого тонуса; ДСИ — диастолический индекс; СНКВ — среднее кровенаполнение кровеносных сосудов.

\* — достоверность различия показателя в основной группе до и после лечения ( $p < 0,05$ ); \*\* — достоверность различия показателя между основной и контрольной группой после лечения ( $p < 0,05$ ).

Представленные результаты исследований показывают, что в результате применения эфферентных методов лечения, за счет снижения парапротеинов, гематокрита и фибриногена, снижается вязкость крови, возрастает деформируемость эритроцитов, нормализуется степень их агрегации, увеличивается количество функционирующих капилляров, возрастает в них скорость кровотока. Перечисленные изменения являются основой для цепочки вторичных изменений в виде снижения периферического сопротивления церебральных сосудов и улучшения скоростных показателей кровотока головного мозга.

Таким образом, эфферентные методы (ПА и ВЛОК) улучшают показатели церебральной гемодинамики, нормализуя сосудистый тонус, уменьшая проявления вазоспазма, повышая кровенаполнение сосудов головного мозга, улучшая венозный отток крови, что приводит к уменьшению количества жалоб и регрессу очаговой микросимптоматики.

В результате мы видим, что улучшение кровоснабжения головного мозга у больных с отдаленными последствиями боевых ЧМТ обеспечивается не только влиянием эфферентных методов лечения на тонус мозговых сосудов, но и снижением свертывающей активности крови, повышением ее фибринолитической активности, улучшением реологических свойств крови.

Однако применение этих методов в лечении данной категории больных требует дальнейшего изучения. Неизвестно, какова длительность эффекта, как часто следует повторять курсы эфферентной терапии (ЭТ), как ЭТ меняет характер базисной терапии.

Таким образом, обобщая полученные результаты, можно говорить о высокой терапевтической значимости включения двух методов ЭТ — внутрисосудистого лазерного облучения крови и плазмафереза — в схему терапии больных с последствиями ЧМТ, полученных во время боевых действий. Ведущими механизмами реализации лечебного эффекта рекомендуемой терапии являются: коррекция гемореологических нарушений, улучшение церебральной и микроциркуляторной гемодинамики.

Все вышеизложенное позволяет рекомендовать разработанную схему комбинированного эфферентного лечения для широкого внедрения в клиническую практику в лечении больных с отдаленными последствиями боевых черепно-мозговых травм.

## ВЫВОДЫ

1. Включение эфферентных методов (внутрисосудистого лазерного облучения крови и плазмафереза) в комплекс лечения больных с отдаленными последствиями черепно-мозговых травм, которые были получены во время боевых действий, позволяет улучшить результаты лечения, что проявляется улучшением показателей гемореологии, микроциркуляторной и церебральной гемодинамики.

2. По своему механизму действия применение эфферентных методов у больных с отдаленными последствиями черепно-мозговых травм, полученных во время боевых действий, является патогенетически обоснованным и может быть рекомендовано в комплексной медикаментозной терапии этой категории больных.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Кондаков Е.Н., Кривецкий В.В. Черепно-мозговая травма.— СПб.: СпецЛит.— 2002.— 271 с.
2. Мирджурев Э.М., Велияева А.С. Медико-социальные проблемы последствий ЧМТ // Неврология.— 2005.— №1.— С. 46–48.
3. Епифанцев И.Н. Механизмы нарушений гемостаза при ЧМТ и способы их коррекции: Автореф. дисс... канд. мед. наук.— Томск, 2001.
4. Павленко А.А., Епифанцева Ю.А., Чувляев Ю.А., Ситников П.Г. Антитромботические механизмы в остром периоде тяжелой ЧМТ // Анест. и реаниматол.— 2004.— № 6.— С. 29–31.
5. Говорова Н.В., Войнов А.Ю., Лукач В.Н., Семченко В.В. и др. Повреждение сосудистого эндотелия и нарушение системы регуляции агрегационного состояния крови у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой // Анест. и реаниматол.— 2004.— № 6.— С. 32–35.
6. Горбунов В.И. Диагностика и лечение иммунопатогенных синдромов при ЧМТ: Мат. конф.— Уфа, 1996.— С. 94–96.
7. Дуткевич И.Г., Марченко А.В. Новые методы фотогемотерапии.— СПб., 1993.— 48 с.
8. Корочкин И.М., Капустина Г.М., Бабенко Е.В. Низкоинтенсивные лазеры в медицине: механизм действия, клиническое применение.— Обнинск, 1991.— С. 61–65.
9. Костюченко А.Л. Эфферентная терапия.— СПб., 2000.— 425 с.
10. Гуревич К.Я., Костюченко А.Л. Экстракорпоральная гемокоррекция в клинической медицине.— СПб., 1991.— 26 с.
11. Tiner J., Hode L. Laser therapy in dentistry and medicine.— Stockholm: Prima Books, 1996.— 236 p.
12. Баллюзек Ф.В., Морозова С.И., Самойлова К.А. Медицинская лазерология.— СПб.: НПО «Мир и семья-95», Интерлайн, 2000.— 168 с.
13. Федорова З.Д., Бессмельцев С.С., Котовщикова М.А. Методы исследования агрегации, вязкости и деформируемости эритроцитов: Метод. рекомендации.— Л., 1989.— 12 с.
14. Назаров И.П. Тяжелая черепно-мозговая травма как экстремальное состояние // Вестн. интенс. тер.— 2000.— № 3.— С. 14–20.

Поступила в редакцию 5.12.2006 г.  
Рецензент И.Г.Дуткевич.

УДК 616.36-005.3:591.111

## **ПРАКТИЧЕСКИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДА ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ ГЕПАРИНОПРЕЦИПИТАЦИИ ПЛАЗМЕННЫХ БЕЛКОВ (СЕЛЕКТИВНОГО ПЛАЗМАФЕРЕЗА) У БОЛЬНЫХ С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ**

*А.Г.Иванов*

Ижевская государственная медицинская академия, Россия

## **A PRACTICAL EXPERIENCE OF APPLICATION EXTRACORPOREAL HEPARINOPRECIPITATION OF PLASMA PROTEINS (SELECTIVE PLASMAPHERESIS) IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS**

*A.G.Ivanov*

Izhevsk State Medical Academy

© А.Г.Иванов, 2007 г.

Для изучения динамики клинических проявлений течения заболевания, гематологических, биохимических, а также иммунологических показателей, состояния микроциркуляции, проведено комплексное обследование и лечение 65 пациентов с циррозом печени, разделенных на две группы: группа сравнения (30 пациентов) получала традиционную медикаментозную терапию; группа наблюдения (35 пациентов) на фоне проводимой традиционной медикаментозной терапии получала селективный плазмаферез (криоаферез). При включении криоафереза в комплексную терапию больных с циррозом печени, по сравнению с группой сравнения, установлен выраженный клинический эффект, проявляющийся нормализацией эмоциональной сферы, уменьшением болевого и диспепсического синдромов. Проведение курса криоафереза оказало стимулирующее воздействие на кроветворную систему, способствовало уменьшению интоксикации, нормализации показателей иммунного статуса, вызвало умеренный иммуномодулирующий эффект, улучшило показатели микроциркуляции.

65 patients diagnosed cirrhosis were examined and treated to study the dynamics of disease tendency in its clinical manifestation, determine hematological, biochemical and immunological indexes, microcirculation state. The subjects were divided into two groups. The group of comparison (30 patients) was given traditional medical therapy. Patients in the second group (35 patients) were treated by selective plasmapheresis (cryoapheresis) in addition to complex therapy. As a result, we received a positive clinical effect in emotional stabilization, decreasing pain and dyspeptic syndrome in the group treated by cryoapheresis. The applying course of cryoapheresis had also positive influence on circulatory system, decreased intoxication, corrected immunity, provided immunomodulating effect, improved microcirculation indexes.

### **ВВЕДЕНИЕ**

В последние годы отмечается неуклонный рост заболеваемости органов пищеварения, в том числе и болезней печени, занимающих одно из существенных мест среди причин преждевременного прекращения трудовой деятельности и смертности. Во всем мире ежегодно ими болеет около 1 миллиона человек [1, 2]. Исходом ряда хронических заболеваний печени является цирроз, распространенность которого (по данным прозектур различных стран) колеблется от 1% до 11%, в среднем составляя 2–3% [3]. Несмотря на определенные успехи в лечении этого заболевания, смертность остается по-прежнему

высокой, что является одной из главных проблем современной гепатологии. В связи с этим, поиск путей оптимизации лечения больных с циррозом печени является актуальной проблемой [4, 5].

В последние годы в клинической практике широко используются методы эфферентной терапии, такие как плазмаферез, цитаферез, криоплазмасорбция [6–8]. Вместе с тем, в литературе мы не встретили работ, посвященных применению криоафереза в комплексной терапии больных с циррозом печени. Сегодня нет точных рекомендаций и полных схем лечения по применению криоафереза в комплексной терапии больных с циррозом печени. Не изучено его влияние на течение заболевания.

Криоаферез — это метод экстракорпоральной гемокоррекции (ЭГК), основанный на разделении форменных элементов крови и плазмы крови с последующей ее обработкой в виде криопреципитации. Среди специфических эффектов криоафереза можно условно выделить три основных вида воздействия на организм: детоксикацию, реокоррекцию и иммунокоррекцию.

Детоксикационный эффект достигается путем элиминации экзогенных и эндогенных токсичных субстанций, при этом происходит деблокирование клеток и повышается активность системы мононуклеарных фагоцитов.

Положительная динамика реологических и гемодинамических показателей реализуется улучшением микроциркуляции, возрастанием транскапиллярного режима, оптимизацией кислородного снабжения тканей, нормализацией измененного тканевого метаболизма.

Имунокоррекция обусловлена удалением из кровяного русла антигенов и антител, циркулирующих иммунных комплексов, благодаря активации клеток иммунной системы [9].

Криоаферез является наиболее физиологичной по сравнению с остальными методиками экстракорпоральной гемокоррекции с использованием сорбентов [8, 9].

Целью данной работы явилось изучение динамики клинических проявлений течения заболевания, гематологических, биохимических, а также иммунологических показателей, состояния микроциркуляции при использовании криоафереза в комплексном лечении больных циррозом печени.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В соответствии с поставленной целью в исследование были включены 65 пациентов с циррозом печени вирусной (HBV, HCV, HDV), алкогольной, смешанной и криптогенной этиологии (классы А и В по Child-Pugh).

Среди обследованных было 40 мужчин и 25 женщин в возрасте от 38 до 63 лет (средний возраст  $49,9 \pm 1,5$  года), с длительностью заболевания —  $3,8 \pm 0,4$  года (от 1 года до 8 лет).

Диагноз цирроза печени был верифицирован результатами современных клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования: биохимических, вирусологических, ультразвуковых, эндоскопических, радиологических, морфологических и др.

Из биохимических показателей сыворотки крови оценивались активность АсАТ, АлАТ, щелочной фосфатазы,  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы (ГГТП), содержание билирубина, общего белка и его фракций, фибриногена, холестерина, протромбиновый индекс (ПТИ).

Для оценки состояния клеточного иммунитета использовали моноклональные антитела, имеющие соответствующую направленность и специфичность. Определяли концентрацию сывороточных иммуноглобулинов (А, М, G) методом G.Mancini и соавт. [10].

Оценка состояния микроциркуляции проводилась с помощью конъюнктивальной биомикроскопии, в основу которой положен классический метод Knizelly (1968) с последующей оригинальной компьютерной обработкой микроциркуляторных изображений, разработанной на кафедре внутренних болезней с курсами лучевых методов диагностики, лечения и военно-полевой терапии.

Мы определяли состояние периваскулярного пространства, сосудов и интраваскулярного кровотока с последующим расчетом конъюнктивальных индексов:

ПКИ 1 — «периваскулярный» конъюнктивальный индекс — отражает общую плотность сосудистого русла, состояние проницаемости и ломкости микрососудов, степень липоидоза склер, выраженность геморрагий и сидероза;

СКИ 2 — «сосудистый» — отражает изменение тонуса и структуры микрососудов;

ИКИ 3 — «интраваскулярный» — дает общее представление об интраваскулярном кровотоке и реологических свойствах крови;

ОКИ — «общий» конъюнктивальный индекс — интеграционный показатель нарушения микроциркуляции.

Пациентов распределили на 2 группы в зависимости от содержания проводимой терапии. Группы были сопоставимы по генезу цирроза печени, возрасту и полу. Группу сравнения составили 30 больных с циррозом печени, которые получали индивидуальную традиционную медикаментозную терапию, включавшую в себя дезинтоксикационные мероприятия (внутривенные инфузии гемодеза, растворов глюкозы с витаминами), гепатопротекторы (карсил, эссенциале, лив 52), блокаторы альдостерона (верошпирон) и препарат «Дюфалак» (Солвей Фарма) в дозе 45–60 мл в сутки в течение 30 дней.

В группу наблюдения вошли 35 больных, в терапию которых, на фоне индивидуальной традиционной медикаментозной терапии, был включен курсовой селективный плазмаферез (криоаферез).

Процедуры криоафереза проводили путем эксфузии 500 мл крови из локтевой вены в пластиковый контейнер «Гемакон 500/300», в котором кровь центрифугировали со скоростью 2000 об/мин, в течение 20 мин. Отделившуюся плазму переводили в другой контейнер, а форменные элементы возвращали больному. Всего за одну процедуру осуществляли от 1 до 3 эксфу-



зий, в контейнеры собиралось от 300 до 900 мл плазмы крови.

После окончания процедуры в стерильные контейнеры с плазмой крови больного вводили гепарин из расчета 10 000 ЕД/л. Затем плазму крови инкубировали при температуре  $-20^{\circ}\text{C}$ . Через 24 часа плазму размораживали при температуре  $4^{\circ}\text{C}$ , для осаждения криопреципитата центрифугировали со скоростью 3000 об/мин в течение 30 мин, а супернатант в стерильных условиях переводили в другой контейнер и возвращали больному [4, 9].

Курс состоял из 5–7 процедур криоафереза с интервалом в 1–2 дня. Во время проведения курса криоафереза для создания адекватного сосудистого доступа, назначались низкомолекулярные гепарины (фраксипарин, вэссел дуэ Ф).

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакетов программ «Statistica 5.0» и «MS Excel 2000». За критерий достоверности различий выборок принято  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У пациентов под влиянием комплексной терапии с применением курсового криоафереза, по сравнению с группой сравнения, был выражен более отчетливо клинический эффект. Больные отмечали субъективное улучшение самочувствия, уменьшение общей слабости, утомляемости, раздражительности, нормализацию или улучшение сна, их перестали беспокоить головные боли и головокружение. Зуд кожи, сухость и горечь во

рту уменьшились. У данной категории больных в начале курса лечения купировались боли и явления дискомфорта в правом подреберье и подложечной области. Было отмечено увеличение суточного количества мочи на 14% ( $p < 0,01$ ), происходила нормализация стула. Эта положительная динамика сохранялась и нарастала к моменту окончания курса криоафереза.

Лабораторно положительное влияние криоафереза свидетельствовало о стимулирующем воздействии на кроветворную систему, что подтверждалось увеличением количества эритроцитов на 7,3%, гемоглобина — на 8,3%, тромбоцитов — на 23,9%. Уровень СОЭ снижался на 31,6%. Содержание фибриногена уменьшилось на 18,4%, протромбиновый индекс снизился на 8,2%, что указывает на положительное влияние криоафереза на систему гемостаза и свертываемость крови, а это в свою очередь улучшает микроциркуляцию.

Благоприятно изменялась протеинограмма, что проявлялось в снижении уровня  $\gamma$ -глобулинов на 18,7%, повышением содержания альбуминов на 15,6%. Уровень общего билирубина снизился на 19,3%, холестерина — на 37,7%.

Исходно у всех пациентов наиболее выраженным являлся синдром цитолиза, после курсового лечения антицитолитическое действие проявлялось уменьшением активности АЛАТ на 46,4%, АсАТ — на 43,6%.

У пациентов группы сравнения эти изменения были значительно менее выраженными и не достоверными (табл. 1).

Таблица 1

Динамика основных гематологических и биохимических показателей у больных с циррозом печени на фоне различных методов терапии ( $M \pm m$ )

| Показатель                            | Группа наблюдения (n = 35) |                       | Группа сравнения (n = 30) |                  |
|---------------------------------------|----------------------------|-----------------------|---------------------------|------------------|
|                                       | до лечения                 | после лечения         | до лечения                | после лечения    |
| Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$ | $4,1 \pm 0,1$              | $4,4 \pm 0,1^*$       | $4,4 \pm 0,2$             | $4,5 \pm 0,1$    |
| Гемоглобин, г/л                       | $124,3 \pm 3,4$            | $134,6 \pm 2,8^*$     | $136,2 \pm 6,9$           | $140,8 \pm 7,1$  |
| Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$    | $115,9 \pm 7,6$            | $143,7 \pm 10,9^*$    | $153,8 \pm 18,9$          | $161,5 \pm 22,7$ |
| Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$     | $7,8 \pm 0,5$              | $8,8 \pm 1,6$         | $7,3 \pm 1,1$             | $6,4 \pm 1,4$    |
| СОЭ, мм/ч                             | $19,6 \pm 2,3$             | $13,4 \pm 1,4^*$      | $20,4 \pm 4,8$            | $16,4 \pm 4,0$   |
| АсАТ, Е/л                             | $94,8 \pm 4,0$             | $53,6 \pm 4,3^{**}$   | $75,9 \pm 5,5$            | $58,8 \pm 4,2^*$ |
| АЛАТ, Е/л                             | $81,2 \pm 4,6$             | $43,5 \pm 4,3^{**}$   | $57,8 \pm 3,4$            | $43,7 \pm 4,7^*$ |
| Общий билирубин, мкмоль/л             | $20,7 \pm 0,5$             | $16,7 \pm 0,5^{**}$   | $21,1 \pm 1,9$            | $18,7 \pm 1,2$   |
| Щелочная фосфатаза, Е/л               | $280,3 \pm 9,4$            | $238,6 \pm 10,2^{**}$ | $262,8 \pm 12,7$          | $234,1 \pm 15,6$ |
| Общий белок, г/л                      | $62,0 \pm 1,0$             | $67,6 \pm 1,1^{**}$   | $62,6 \pm 1,5$            | $65,1 \pm 1,6$   |
| Альбумины, %                          | $48,6 \pm 0,9$             | $56,2 \pm 1,0^{**}$   | $49,7 \pm 1,4$            | $51,7 \pm 1,6$   |
| $\gamma$ -глобулины, %                | $30,0 \pm 0,8$             | $24,4 \pm 0,9^{**}$   | $24,3 \pm 1,3$            | $22,4 \pm 0,9$   |
| ГГТП, Е/л                             | $64,8 \pm 4,3$             | $41,4 \pm 1,5^{**}$   | $72,1 \pm 4,9$            | $53,8 \pm 5,4^*$ |
| ПТИ, %                                | $87,4 \pm 1,9$             | $80,2 \pm 2,1^{**}$   | $89,1 \pm 2,4$            | $85,7 \pm 2,7$   |
| Фибриноген, г/л                       | $3,8 \pm 0,3$              | $3,1 \pm 0,1^{**}$    | $3,5 \pm 0,2$             | $3,2 \pm 0,3$    |
| Холестерин, ммоль/л                   | $6,1 \pm 0,3$              | $3,8 \pm 0,2^{**}$    | $5,9 \pm 0,1$             | $5,5 \pm 0,2$    |

Примечание. Здесь и в табл. 2 и 3 достоверность различий до и после лечения: \* —  $p_1 < 0,05$ ; \*\* —  $p_2 < 0,01$ .



Таблица 2

**Иммунологические показатели у больных циррозом печени на фоне различных методов терапии (M±m)**

| Показатели | Группа наблюдения (n = 35) |               | Группа сравнения (n = 30) |               |
|------------|----------------------------|---------------|---------------------------|---------------|
|            | до лечения                 | после лечения | до лечения                | после лечения |
| CD3+, %    | 39,4±2,4                   | 52,4±2,7**    | 51,7±3,3                  | 53,9±2,8      |
| CD4+, %    | 27,5±1,6                   | 32,4±1,3*     | 38,4±3,2                  | 36,8±2,4      |
| CD8+, %    | 19,2±0,6                   | 17,9±0,8      | 20,9±1,6                  | 21,3±1,6      |
| IgA, г/л   | 2,2±0,3                    | 1,3±0,1**     | 2,1±0,1                   | 2,0±0,3       |
| IgM, г/л   | 2,0±0,2                    | 1,3±0,1**     | 1,9±0,1                   | 2,0±0,1       |
| IgG, г/л   | 19,7±1,2                   | 13,2±0,6**    | 18,1±1,6                  | 19,3±1,8      |

Таблица 3

**Показатели конъюнктивальной биомикроскопии у больных с циррозом печени на фоне различных методов терапии (M±m)**

| Индекс конъюнктивальной биомикроскопии | Контроль (n = 10) | До лечения (n = 65) | После лечения              |                           |
|----------------------------------------|-------------------|---------------------|----------------------------|---------------------------|
|                                        |                   |                     | группа наблюдения (n = 35) | группа сравнения (n = 30) |
| ПКИ 1                                  | 0,8±0,2           | 2,6±0,1             | 1,3±0,1**                  | 2,1±0,2*                  |
| СКИ 2                                  | 3,8±0,3           | 7,7±0,3             | 5,4±0,2**                  | 6,8±0,2*                  |
| ИКИ 3                                  | 2,2±0,2           | 7,2±0,2             | 2,4±0,1**                  | 6,3±0,3*                  |
| ОКИ                                    | 6,8±0,4           | 17,5±0,4            | 9,1±0,4**                  | 15,2±0,7*                 |

Как свидетельствуют полученные нами данные, исходное состояние иммунитета у больных с циррозом печени в обеих наблюдаемых группах характеризовалось угнетением основных показателей Т-клеточного звена иммунитета, в частности CD3<sup>+</sup>- и CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов, а также тенденцией к увеличению концентрации иммуноглобулинов (Ig) класса М и G.

Иммунокорригирующее действие криоафереза внесло изменения в показатели клеточного и гуморального иммунитета.

У пациентов основной группы в ходе лечения менее выраженными стали признаки иммунодефицита, что проявлялось в увеличении количества CD и приближении их содержания к нормативным значениям. Так, общее количество CD3<sup>+</sup> увеличилось на 32,9%, а CD4<sup>+</sup> — на 17,8% (p < 0,05). Количество Т-супрессоров достоверно не изменялось, но снижалась продукция иммуноглобулинов. Так, уровень IgA уменьшился на 39,5%, IgM — на 34,2%, IgG — на 32,9%, (p < 0,01).

В подгруппе больных, получавших только базисную терапию, после лечения иммунный статус не претерпел значительного изменения (табл. 2).

Кроме того, у больных с циррозом печени улучшились показатели микроциркуляции (по данным конъюнктивальной биомикроскопии). Для стандартизации микроциркуляторной картины рассчитывались конъюнктивальные индексы. Под влиянием криоафереза выявлена положительная динамика со стороны качественных и количественных показателей конъюнктивальной

биомикроскопии. Так, непосредственно после эфферентной терапии периваскулярный индекс был ниже исходного на 50%, сосудистый индекс — на 30%, интраваскулярный индекс — на 67%, а общий конъюнктивальный индекс — на 48%.

Различия всех показателей с исходными значениями до лечения высоко достоверны (p < 0,01). При наблюдении мы регистрировали относительное увеличение количества перфузируемых капилляров, улучшение внутрисосудистого кровотока, уменьшение «сладж»-синдрома и периваскулярного отека.

Исследование в группе сравнения показало, что улучшение микроциркуляции происходит менее динамично (табл. 3).

## ВЫВОДЫ

1. При включении селективного плазмафереза (криоафереза) в комплексную терапию больных с циррозом печени, по сравнению с группой сравнения, установлен выраженный клинический эффект, проявляющийся нормализацией эмоциональной сферы, уменьшением болевого и диспепсического синдромов.

2. Селективный плазмаферез (криоаферез) у больных с циррозом печени оказал стимулирующее действие на кроветворную систему, способствовал уменьшению интоксикации, нормализации показателей иммунного статуса, вызвал умеренный иммуномодулирующий эффект, улучшил показатели микроциркуляции.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Садовникова И.И. Циррозы печени. Вопросы этиологии, патогенеза, клиники, диагностики, лечения // Русс. мед. журн.— 2003.— Т. 5, № 2.— С. 37–42.
2. Серов В.В., Войнова Л.В. Этиологическая и нозологическая оценка патологии печени // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.— 2000.— Т. 10, № 2.— С. 41–44.
3. Логинов А.С., Блок Ю.Е. Хронические гепатиты и циррозы печени.— М.: Медицина, 1987.
4. Подымова С.Д. Болезни печени.— М.: Медицина, 1998.— 704 с.
5. Arroyo V., Gines P., Gerbes A. et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis // Hepatology.— 1996.— Vol. 23, № 2.— P. 164–176.
6. Беляков Н.А., Гуревич К.Я., Гольдфарб Ю.С. и др. Подготовка и проведение эфферентных методов лечения // Эфферентная терапия.— 1996.— Т. 2, № 4.— С. 3–35.
7. Лопаткин Н.А., Лопухин Ю.М. Эфферентные методы в медицине.— М.: Медицина, 1989.— 352 с.
8. Радченко В.Г., Дамбаева В.А., Арсениев Н.А. и др. Применение криоплазмасорбции в комплексном лечении больных с хроническими гепатитами и первичным билиарным циррозом // Эфферентная терапия.— 2001.— Т. 7, № 4.— С. 42–48.
9. Эфферентная терапия / Под редакцией А.Л.Костюченко.— СПб.: Фолиант, 2003.— 424 с.
10. Чаленко В.В., Соломеников А.В., Пастухова Н.К. и др. Методы сорбционной детоксикации жидких сред организма с помощью сорбента СКТ-6А ВЧ: Метод. рекоменд. / Под редакцией А.А.Редько.— СПб., 1999.— 12 с.
11. Кетлинский С.А., Калинина Н.М. Иммунология для врача.— СПб.: Гиппократ, 1998.— 156 с.

Поступила в редакцию 2.10.2006 г.  
Рецензент В.А.Михайлович.

УДК 616.24.002:616.36-002:615.01

## КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ МОДИФИКАЦИИ ЭРИТРОЦИТНОЙ МАССЫ У БОЛЬНЫХ С ПНЕВМОНИЕЙ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА В

*О.В.Великая, В.М.Провоторов, Л.С.Свекло, И.Д.Беседин*

Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н.Бурденко, ГКБ СМП № 1 г. Воронежа

## CLINICAL EFFICACY OF EXTRACORPOREAL RED BLOOD CELLS PHOTOMODIFICATION IN PATIENTS WITH PNEUMONIA AND CHRONIC VIRAL HEPATITIS B

*O.V.Velikaya, V.M.Provotorov, L.S.Sveklo, I.D.Besedin*

Voronezh State Medical Academy named after N.N.Burdenko, City Emergency Hospital № 1, Voronezh

© Коллектив авторов, 2007 г.

Была изучена эффективность экстракорпоральной фармакологической модификации эритроцитной массы у больных с пневмонией на фоне хронического вирусного гепатита В. 33 пациентам помимо традиционного лечения проводилась экстракорпоральная фармакологическая модификация эритроцитной массы с антибактериальными препаратами. Контрольная группа (34 больных) получала традиционное лечение. У больных с пневмонией и хроническим вирусным гепатитом В наблюдалась высокая степень эндогенной интоксикации (повышенный уровень содержания молекул средней массы, дисбаланс протеиназно-ингибиторной системы бронхиального смыва с угнетением антипротеиназного потенциала, повышение активности лизосомальных и окислительно-восстановительных ферментов). Применение экстракорпоральной фармакологической модификации эритроцитной массы способствовало уменьшению эндогенной интоксикации в организме, стабилизации и увеличению защитных возможностей респираторного тракта, положительной динамике клинических проявлений пневмонии, протекающей на фоне хронического вирусного гепатита В.

The efficacy of extracorporeally modified red blood cells in patients with pneumonia and hepatitis B was studied. 33 patients along with traditional treatment received red blood cells loaded with antibacterials. Control group (34 patients) was treated traditionally. Increased signs of endogenous intoxication (increased level of middle-weight molecules, disbalance of proteinase-inhibitor system in bronchial lavage fluid with suppressed antiproteinase potential, increased activity of lysosomal and oxidative-reductive enzymes) was identified in patients with pneumonia and hepatitis B. Extracorporeally modified red blood cells provided decrease in endogenous intoxication, stabilization and improvement of immunity in respiratory tract, positive changes in clinical signs of pneumonia in chronic hepatitis B patients.

### ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время пневмонии (П) продолжают оставаться актуальной проблемой пульмонологии. В нашей стране сохраняется тенденция дальнейшего роста заболеваемости П, особенно тяжелыми формами [1]. Тяжелое течение пневмонии наблюдается у больных с гепатитами. Серологические маркеры перенесенной HBV-инфекции имеет около 30% населения земного шара и 350 млн. людей являются хроническими носителями вируса гепатита В [2]. Течение хронического вирусного гепатита В характеризуется развитием иммунодефицитных состояний различной степени выраженности, которые прояв-

ляются острыми и хроническими заболеваниями бронхолегочной системы [3]. Пневмонии встречаются чаще всего из всех вторичных инфекций при гепатитах [4, 5].

Значительную роль в патогенезе бронхолегочных заболеваний играет эндогенная агрессия и состояние местной защиты органов дыхания. При деструктивных, рецидивирующих и хронических воспалительных процессах в легких происходит выброс лизосомальных и окислительно-восстановительных ферментов в кровь, развивается дисбаланс в системе протеазы — ингибиторы с угнетением антипротеазного потенциала бронхиального смыва у взрослых и детей [6–9]. Эндогенная интоксикация способствует нару-

шению синтеза фосфолипидов, основного вещества легочного сурфактанта [10].

Избирательное воздействие фармакологическими препаратами на определенные клетки сегодня является перспективным направлением лечения различных заболеваний, в том числе и воспалительных заболеваний легких и плевры [11–13]. Фармакологическая модификация эритроцитной массы (ФМЭМ) позволяет рационально назначать антибиотикотерапию путем оптимизации транспорта лекарственного вещества к очагу поражения [11–13]. Внутримышечное введение ряда антибактериальных препаратов оказывает иммуносупрессивное действие. Антибиотики, заключенные в «тени эритроцитов», наоборот, усиливают развитие иммунного ответа [12]. Несомненный интерес представляет использование данного метода лечения у больных с пневмонией с хронической патологией печени.

Цель исследования состояла в изучении клинических проявлений эндогенной интоксикации, состояния протеиназно-ингибиторной системы и фосфолипидов бронхиального смыва у больных с пневмонией на фоне хронического вирусного гепатита В и влияния на них экстракорпоральной модификации эритроцитной массы антибактериальными препаратами.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением находились 67 больных с внебольничной пневмонией и хроническим вирусным гепатитом В. Больные были разделены на две группы.

1-я (основная) группа — 33 пациента, из них 24 мужчины, 9 женщин в возрасте от 18 до 65 лет, которым на фоне общепринятой терапии назначали ФМЭМ.

2-я группу — 34 пациента с пневмонией и хроническим вирусным гепатитом В, идентичных по полу, возрасту и характеру заболевания, которые получали традиционное лечение без применения ФМЭМ.

В комплексном лечении больные обеих групп получали эмпирическую антибиотикотерапию, отхаркивающие и жаропонижающие средства, дезинтоксикационную терапию.

Курс ФМЭМ состоял из 3–5 сеансов через день. За сеанс дискретно удалялось  $600 \pm 30$  мл плазмы крови с адекватной плазмокоррекцией. Выделенную эритроцитную массу  $250 \pm 20$  мл подвергали ультрафиолетовому облучению на аппарате «Исток» лампой ДРБ-8 при длине волны излучения 256 нм. В обработанную таким образом эритроцитарную взвесь вводили 2 мл 1% раствора аденозинтрифосфата и антибактериальное средство в дозе, составляющей половину от суточной. Эритроцитную взвесь инкубировали 20 мин

при  $24^\circ \text{C}$  и разводили в соотношении 1 : 1 изотоническим раствором натрия хлорида.

Реинфузия пациенту фармакомодифицированной эритроцитной взвеси проводилась с учетом особенностей каждого антибактериального препарата. В интервалах между сеансами больной получал антибиотики в обычной суточной дозе.

Всем пациентам в динамике проводили клиническое, биохимическое, иммунологическое, рентгенологическое, бактериологическое и бронхоскопическое обследование. Этиологическая диагностика пневмонии основывалась на бактериологическом исследовании мокроты, бронхиального содержимого и серологическом исследовании сыворотки крови.

Диагноз хронического вирусного гепатита В ставился на основании данных клинического обследования, результатов лабораторных и инструментальных исследований, проведенных на базе гепатологического центра областной клинической инфекционной больницы. В сыворотке крови определяли следующие маркеры вирусного гепатита В: поверхностный антиген HBV (HBsAg), ядерный «е»-антиген HBV (HBeAg), антитела класса М и G к ядерному антигену (anti-HBc IgM, anti-HBc IgG). У всех больных с ХВГВ методом полимеразной цепной реакции исследовали ДНК-HBV. У всех больных отмечались положительные (+) сывороточные маркеры HBV. Повышение аланинаминотрансферазы (АлАТ) не превышало нормальных показателей более чем в 2 раза:  $325,6 \pm 11,1$  нМоль/(сл).

Морфологическое исследование при биопсии печени проведено только 68% пациентам с определением индекса гистологической активности по R.G.Knodel и степени фиброза по V.J.Desmet. При гистологическом исследовании биоптатов печени выявлена картина гепатита с минимальной выраженностью воспалительного процесса и слабой и умеренной степенью развития фиброза.

Степень тяжести пневмонии оценивалась при поступлении на основании клинико-рентгенологических данных.

У всех пациентов при поступлении и через 14 дней определяли спектр молекул средней молекулярной массы. Для выделения пептидов производили осаждение крупномолекулярных белков раствором аммония сульфата до насыщения. Надосадочную жидкость использовали для хроматографии. Разделение проводили на хроматографической колонке с гелем — сефадекс G-50 superfine (Швеция, «Farmacia»). Концентрацию пептидов определяли на спектрофотометре SF 26 при длине волны 220 нм.

Бронхоскопию проводили дважды: при поступлении и после лечения. Осуществляли ее с помощью фиброскопа фирмы «Olympus» (Япо-

ния). После визуальной оценки трахеобронхального дерева получали бронхиальный смыв путем инфузии 15–20 мл подогретого до 37° С изотонического раствора натрия хлорида в бронхи с последующей его аспирацией. Бронхиальный смыв центрифугировали при скорости 3000 об./мин в течение 20 мин. В супернатанте на автоматическом анализаторе фирмы «Кона» определяли уровень кислой фосфатазы (КФ), щелочной фосфатазы (ЩФ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ). Одновременно определяли состояние протеиназно-ингибиторной системы бронхиального смыва методом О.Г.Оглоблиной и соавт. (1980). Исследовали активность трипсиноподобных протеиназ (ТПП), эластолитическую активность (ЭА), антитриптическую активность (АТА) и активность кислотостабильных ингибиторов протеаз (КСИ). Общий белок определяли по Лоури. Результаты исследований выражали в виде удельной активности на 1 мг белка.

У всех больных определяли фосфолипиды в бронхиальном смыве. К образцу добавляли 110 мл ацетона и размешивали в механическом встряхивателе в течение 20 мин. Отбирали 2 мл смеси, взвешивали, а затем высушивали в сушильном шкафу до постоянной массы. Вычисляли массу сухого остатка. Оставшуюся смесь с ацетоном ставили в холодильник на 72 часа при температуре 5° С. Выпавший светло-серый осадок — фосфолипиды — отфильтровывали с помощью вакуумного насоса и высушивали под вакуумом для избежания окисления фосфолипидов. После этого фильтр с фосфолипидами взвешивали и определяли массу фосфолипидного комплекса (ФЛК). Затем ФЛК растворяли в хлороформе и микрошприцом наносили на пластину для тонкослойной хроматографии фирмы Sorbfil (раствор с концентрацией 5 мг/мл наносили объемом 1 мкл). Платину помещали в систему растворителей хлороформ — ацетон — метанол — уксусная кислота — вода (5 : 2 : 1 : 1 : 0,5). После поднятия фронта растворителя на высоту 8 см пластину извлекали из камеры, тщательно просушивали и обрабатывали 5% спиртовым раствором фосфорно-молибденовой кислоты. Для проявления зон фосфолипидов пластину на несколько минут помещали в нагретый до 120° С сушильный шкаф. После проявления пластину сканировали, а полученные изображения обрабатывали программой Sorbfil densitometer и вычисляли процентное содержание веществ в ФЛК.

За условно-нормальные показатели принимали результаты, полученные при обследовании пациентов, у которых подозреваемое заболевание легких или бронхов эндоскопически не подтвердилось. Эту группу составил 21 человек: 16 мужчин и 5 женщин в возрасте от 18 до 59 лет.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием методов математической статистики и корреляционного анализа при помощи программы Excel 2000 Microsoft corporation.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При поступлении в стационар у всех пациентов общее состояние было тяжелым или средней степени тяжести. Больные с пневмонией и хроническим вирусным гепатитом В жаловались на общую слабость (100%), повышение температуры тела до 38–39° С (87,6%), потливость (100%), сердцебиение (100%), кашель с отделением слизисто-гнойной (56%) или гнойной мокроты (44%). У 12 больных было кровохарканье. 30% больных отмечали боли в грудной клетке при дыхании.

При аускультации у 55 (82%) больных, находившихся под наблюдением, выслушивались жесткое или ослабленное дыхание, сухие и влажные хрипы на стороне поражения, у остальных больных наблюдалась «бедная» аускультативная картина, характеризующаяся отсутствием хрипов. У 30 (44%) пациентов определялось ограничение подвижности легочного края. Притупление перкуторного звука на стороне поражения было выявлено у 58 (86,5%) больных. СОЭ составила в среднем  $28 \pm 1,75$  мм/ч, количество лейкоцитов в периферической крови —  $12 \pm 0,75 \times 10^9$ /л. У 56 (83,6%) больного отмечался сдвиг лейкоцитарной формулы влево, у 20% — лимфопения.

У большинства пациентов (90,7%) наблюдалась диспротеинемия, увеличение содержания С-реактивного белка.

У всех больных с пневмонией и хроническим вирусным гепатитом В было зарегистрировано уменьшение числа Т- и В-лимфоцитов и увеличение циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК). Изменения гематологических показателей периферической крови и клинико-биохимических критериев оценили в зависимости от степени активности воспалительного процесса. У  $2/3$  больных с пневмонией и хроническим вирусным гепатитом В выявлена выраженная степень активности воспалительного процесса.

При рентгенологическом исследовании поражение правого легкого наблюдалось у  $2/3$  больных, левого — у  $1/3$ , поражение 2 сегментов — у 20%, доли — у 12%. У 12 (17,9%) пациентов были признаки деструкции. У всех больных (100%) выявлено наличие инфильтрации в двух или нескольких сегментах.

Исходно при диагностической бронхоскопии у всех больных с пневмонией и хроническим вирусным гепатитом В был выявлен диффузный эндобронхит. У 18 (27%) пациентов отмечался катаральный эндобронхит, у 39 (58,1%) — гнойный,

у 2 (3%) — гипертрофический, у 8 (11,9%) — атрофический.

При исследовании растворимых компонентов бронхиального смыва отмечено увеличение содержания белка, активности протеаз, КФ, ЩФ, ЛДГ и снижение ингибиторов протеаз. Анализ полученных данных позволил выявить четкую зависимость уровней ферментов бронхиального смыва от характера эндобронхита. Наиболее выраженные изменения наблюдались при гнойном бронхите: активность ТПП увеличилась почти в 3,5 раза, ЭА — в 2 раза, ЛДГ — в 4 раза, КФ — в 4,8 раза, ЩФ — в 3,5 раза, активность КСИ уменьшилась примерно в 2 раза, АТА — в 3 раза по сравнению с условно-нормальными показателями.

При катаральном бронхите изменения содержания ферментов в бронхиальном смыве были менее значительными.

Наибольшие изменения в ФЛК бронхиального смыва были связаны с фосфатидилхолином (ФХ) и лизофосфатидилхолином (ЛФХ):  $28,5 \pm 5,2$  и  $8,9 \pm 2,5\%$  ( $p < 0,05$ ) соответственно. В условно-нормальной группе содержание этих фосфолипидов было следующим: ФХ —  $75,5 \pm 4,5\%$ , ЛФХ —  $3,5 \pm 0,5\%$ .

У больных с пневмонией, протекавшей на фоне хронического гепатита В, сумма МСМ составила  $2,3 \pm 0,3$  г/л, отмечалось увеличение фракции пептидов от 1 до 9 кДа. Гель-хроматограмма имела пологий вид, отклонение экстинкций наблюдалось на большой площади. Между уровнем МСМ, характером эндобронхита и изменениями протеиназно-ингибиторной системы и фосфолипидов бронхиального смыва выявлена положительная корреляционная связь.

За время пребывания в стационаре самочувствие больных с пневмонией улучшилось. Уменьшение общей слабости, потливости, нормализация температуры тела у пациентов, получавших ФМЭМ, отмечались на  $4,5 \pm 0,5$  день пребывания в стационаре, тогда как в группе контроля — на  $9,5 \pm 0,5$ . Уменьшение кашля, одышки, улучшение показателей функции внешнего дыхания у больных основной группы наблюдались на  $16,8 \pm 1,4$  койко-день, в контрольной группе — на  $19,8 \pm 1,2$ . Физическое улучшение самочувствия подтверждалось и положительной динамикой при рентгенологическом исследовании. Увеличение количества ЦИК у больных основной группы наблюдалось на протяжении  $14,4 \pm 1,2$  дня, а в группе контроля —  $19,7 \pm 1,6$  дня.

ФМЭМ хорошо переносилась пациентами и не вызывала побочных явлений.

При повторной бронхоскопии через  $13,8 \pm 1,2$  дня в основной группе пациентов уменьшились явления воспаления слизистой оболочки бронхов, тогда как в контрольной группе больных изменения были незначительными. При изучении

активности ферментов в бронхиальном смыве у пациентов, лечившихся с применением ФМЭМ, отмечалось достоверное повышение уровней ингибиторов протеаз, в основном за счет увеличения АТА, и снижение роли протеиназ. В этой группе были зафиксированы следующие показатели протеазно-ингибиторной системы бронхиального смыва: ТПП —  $3,15 \pm 0,62$  мЕ/мг, ЭА —  $3,7 \pm 0,52$  мЕ/мг, КСИ —  $152,0 \pm 13,8$  мИЕ/мг, АТА —  $109,0 \pm 9,8$  мИЕ/мг. В контрольной группе изменения были, но в меньшей степени: ЭА —  $4,85 \pm 0,45$  мЕ/мг, ТПП —  $4,9 \pm 0,5$  мЕ/мг, КСИ —  $126,0 \pm 9,2$  мИЕ/мг, АТА —  $88,2 \pm 7,7$  мИЕ/мг.

Активность лизосомальных и окислительно-восстановительных ферментов в бронхиальном смыве уменьшилась в обеих группах. Так, у больных основной группы уровень КФ, ЩФ, ЛДГ достоверно снизился и почти достиг нормальных величин. У пациентов, получавших традиционное лечение, медленнее снижалась активность этих ферментов. Состав фосфолипидов бронхиального смыва в основной группе изменился: увеличилось содержание ФХ в фосфолипидном комплексе до  $65,1 \pm 3,5\%$  ( $p < 0,05$ ), уменьшилось количество ЛФХ до  $3,0 \pm 1,2\%$  ( $p < 0,05$ ).

В контрольной группе эти изменения были менее значимыми.

Спектрограмма МСМ у больных с пневмонией и хроническим вирусным гепатитом В отражала выявленные изменения при поступлении. У пациентов 1-й группы после лечения отмечалось достоверное уменьшение количества МСМ, которое на 14–15-й день лечения пациентов в стационаре не достигло нормальных значений.

Изменения спектральных показателей МСМ у пациентов контрольной группы были не достоверны.

Пребывание больных основной группы в стационаре составило  $20,3 \pm 1,7$  койко-дня, контрольной —  $24,5 \pm 1,5$ .

Таким образом, у больных с пневмонией и хроническим вирусным гепатитом В наблюдалась высокая степень эндогенной интоксикации, выразившаяся в увеличении содержания МСМ, дисбалансе протеиназно-ингибиторной системы бронхиального смыва с угнетением антипротеиназного потенциала и повышении активности лизосомальных и окислительно-восстановительных ферментов. Истощение комплекса ингибиторов более выражено при гнойном эндобронхите. Отмечается также зависимость уровня МСМ и активности других ферментов бронхиального смыва от характера эндобронхита.

Повышение уровней КФ, ЩФ и ЛДГ в бронхиальном смыве, вероятно, связано как с активизацией альвеолярных макрофагов, так и с наличием незаконченного фагоцитоза и деструкцией этих клеток, что способствовало медленному разрешению

пневмонии [6, 9]. Увеличение активности протеиназ в бронхиальном смыве обусловлено как увеличением количества нейтрофильных гранулоцитов в нем при бронхолегочных заболеваниях, так и с повышенной секрецией этих клеток, а также и с увеличением роли протеиназ бактерий на фоне неполноценного фагоцитоза [7, 8]. Изменение спектра фосфолипидов в бронхиальном смыве обусловлено высокой эндогенной интоксикацией [10].

Обобщая результаты лечения, можно отметить, что в группе пациентов, получавших ФМЭМ, длительность сохранения общей слабости, потливости, хрипов при аускультации и других симптомов воспаления меньше, чем в контрольной группе. По данным исследования, у больных основной группы быстрее восстанавливался спектр МСМ и фосфолипидов бронхиального смыва, протеиназно-ингибиторный баланс бронхиального смыва за счет увеличения уровня АТА и снижения активности ТПП, а также уменьшалось количество лизосомальных ферментов. Введение антибактериального препарата с клетками крови существенно меняет его клиническую фармакокинетику. Вероятно, происходит избирательное накопление препаратов в очагах воспаления в легком или плевре и длительное поддержание более высоких терапевтических концентраций [11–13]. Это способство-

вало тому, что применение ФМЭМ приводило к уменьшению эндогенной интоксикации в организме, к стабилизации и увеличению защитных возможностей респираторного тракта, положительной динамике клинических проявлений пневмонии, протекающей на фоне хронического вирусного гепатита В.

## ВЫВОДЫ

1. У больных с пневмонией и хроническим вирусным гепатитом В высокая эндогенная интоксикация, проявляющаяся увеличением количества средней массы, активности протеиназ, лизосомальных и окислительно-восстановительных ферментов бронхиального смыва с угнетением антипротеиназного потенциала, способствует нарушению фосфолипидного состава бронхиального смыва и медленному разрешению пневмонии.

2. Фармакологическая модификация эритроцитной массы способствует положительной динамике клинических проявлений пневмонии, коррекции спектра молекул средней массы, протеиназно-ингибиторного дисбаланса, состава фосфолипидов, уменьшению активности лизосомальных и окислительно-восстановительных ферментов в бронхиальном смыве.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Чучалин А.Г. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике.— М., 2003.— 23 с.
2. Ивашкин В.Т., Буеверов А.О. Настоящее и будущее клинической гепатологии // РМЖ.— 2002.— № 1.
3. Клиническая иммунология и аллергология: Уч. пособие / Под ред. А.В.Караулова.— М.: Мед. информ. агентство, 2002.— 650 с.
4. Буеверов А.О. Бактериальная инфекция как осложнение цирроза печени // РМЖ.— 1998.— № 19.— С. 1264–1270.
5. Садовникова И.В. Особенности эндогенной интоксикации при токсических и вирусных поражениях печени в педиатрической практике // Эксперим. и клин. гастроэнтерол.— 2003.— № 1.— С. 131.
6. Барков В.А. Кислая фосфатаза сыворотки крови у больных с абсцедирующей пневмонией // Пульмонология. (Приложение).— 2002.— С. 215.
7. Богадельников И.В., Кубышкин А.В., Гавалова Н.Г. Изменение протеиназно-ингибиторного баланса бронхоальвеолярного секрета при воспалительных заболеваниях легких у детей // Педиатрия.— 1990.— № 3.— С. 17–20.
8. Каминская Г.О., Степанян И.Э., Жукова Н.Л. Состояние протеазы-ингибитора в бронхоальвеолярном секрете у больных с диффузным поражением легких // Вопр. мед. химии.— 1988.— № 6.— С. 100–104.
9. Колобаева О.В., Шутков В.И., Рябков А.Н. Активность лактатдегидрогеназы при различных клинико-морфологических вариантах пневмонии / 10 Национальный конгресс по болезням органов дыхания.— СПб., 2000.— С. 211.
10. Розенберг О.А., Оссовских В.В., Гранов Д.А. Сурфактант-терапия дыхательной недостаточности критических состояний и других заболеваний легких.— СПб.: ВНИГРИ, 2002.— 132 с.
11. Швецов Д.А. Направленный транспорт антибиотиков в лечении острых неспецифических воспалительных заболеваний легких и плевры: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук.— Караганда, 1996.— 22 с.
12. Прозоровский Н.С. Экстракорпорально модифицированные иммунциты и использование их для иммунорекции: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук.— М., 1991.— 42 с.
13. Протопопова Г.М., Власов С.В., Крейнс В.М. Реинфузия клеточной массы крови после ее инкубации с антибиотиками в лечении неосложненной пневмонии у детей // Эфферентная терапия.— 1998.— Т. 4, № 4.— С. 47–50.



УДК: 616.4;615.1

## О ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ ИЗУЧЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИХ РИТМОВ В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

*В.Н.Козлов*

Филиал Московского государственного университета технологий и управления, г. Мелеуз,  
Республика Башкортостан

## DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF STUDYING BIOLOGICAL RHYTHMS IN EXPERIMENTAL ENDOCRINOLOGY

*V.N.Kozlov*

Branch of Moscow State University of Technologies and Management, Meleuz, Bashkortostan

© В.Н.Козлов, 2007 г.

Доказана диагностическая значимость исследований суточных ритмов терморегуляции при экспериментальном моделировании тиреоидной патологии у белых крыс. Нормализация суточных ритмов теплопродукции отражает восстановление функциональной активности щитовидной железы лабораторных животных, находившихся на йодобогатенном рационе.

The diagnostic significance of studying twenty-four-hour rhythms of thermoregulation in experimental modeling of thyroid pathology of white rats has been proven. The normalization of twenty-four-hour rhythms of heat production reflects the reduction of functional activity of thyroid gland of experimental animals using iodine enriched food allowance.

### ВВЕДЕНИЕ

Хронобиологические исследования находят все более широкое применение при оценке патофизиологических сдвигов у лабораторных животных. Измерение теплообразования остается одним из наиболее часто применяемых методов оценки функциональной активности щитовидной железы. Этот метод дает одинаково ценные результаты как при пониженной функции щитовидной железы — гипотиреозе, так и при повышенной — гипертиреозе. Тиреоидные гормоны, в частности тироксин (Т<sub>4</sub>) как *in vivo*, так и *in vitro* стимулируют Na<sup>+</sup>-, K<sup>+</sup>-зависимую мембранную АТФ-азу, которая потребляет от 20% до 40% энергии в клетке (в состоянии покоя) и является, по-видимому, одним из главных источников тепла в организме [1].

Обычно при диагностировании тиреоидной патологии авторы ограничиваются однократным измерением температуры тела без учета суточных биоритмов терморегуляции.

Одна из задач данной работы заключалась в разработке диагностических критериев на основе биоритмологических исследований при изучении безопасности и эффективности йодобогатенных рационов в эксперименте на белых крысах. Исследования проводились в лаборатории «Пищевые технологии» филиала МГУТУ в г. Мелеузе, где разработан новый состав биологически активной добавки (БАД), содержащей йод в органической связанной форме [2]. Предлагаемая БАД обла-

дает двойным биокорригирующим действием, а именно, струмотропным действием за счет йодистого ингредиента и энтеросорбционной активностью по отношению к экотоксикантам как органического (пестициды, бензол, формальдегид и т.д.), так и неорганического происхождения (свинец, ртуть, стронций и т.д.), а также нитратам и нитритам благодаря пектиновым веществам, входящим в состав БАД. Как известно, именно пектин наделен высокими комплексообразующими свойствами в отношении целого ряда ксенобиотиков.

Целью настоящей работы являлось выявление эффективности действия разработанной БАД путем исследования суточных биоритмов температуры тела у лабораторных крыс в ходе эксперимента.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Опыты проводились на 48 беспородных белых крысах-самцах массой от 180 г до 220 г. Оценка влияния БАД на продукцию тиреоидных гормонов проводилась на лабораторных крысах в соответствии с методическими указаниями Минздрава РФ — МУК 2.3.2.721-98 «Определение безопасности и эффективности биологически активных добавок к пище» [3]. Экспериментальный гипотиреоз вызывали введением в рацион животных фармакопейного тиреостатика мерказолила. В соответствии с рекомендациями препарат вводили ежедневно из расчета 20 мг на 100 г массы животного в течение 2 недель [4].

Животные были разделены на 4 группы по 12 в каждой: 1-я группа — контрольная; у крыс 2-й, 3-й и 4-й групп вызывали мерказолиловый гипотиреоз.

Животных 2-й группы забивали на следующий день после последнего введения мерказолила (15-е сутки опыта), а крыс 3-й и 4-й групп — на 30-е сутки. При этом животные 4-й группы после окончания введения тиреостатика получали йодобогатенную пищу, а крысы 3-й группы находились на стандартном (общеживарном) рационе. Забой осуществляли декапитацией под эфирным наркозом.

Расчет йодобогатенной добавки проводили, исходя из суточной потребности в йоде на единицу массы тела животного, в пределах, не превышающих верхних границ физиологической нормы (30 мкг на 1 кг массы тела).

Исследования суточных биоритмов температуры тела в ходе эксперимента проводились в следующей последовательности: до введения в экспериментальный гипотиреоз, на 14-е сутки от начала введения тиреостатика, а также на 10-е, 20-е и 30-е сутки содержания животных на йодобогатенном рационе. Замеры температуры тела проводились 700, 1100, 1500, 1900 и 2300 ч в соответствии с методикой проведения хронобиологических исследований [5].

Кроме того, в сыворотке крови подопытных крыс определяли уровень тиреоидных гормонов — свободного тироксина (сТ<sub>4</sub>), трийодтиронина (Т<sub>3</sub>) — и тиреотропного гормона гипофиза (ТТГ) методом иммуноферментного анализа с использованием стандартных наборов тест-систем «Свободный Т<sub>4</sub>-ИФА-Бест», «Т<sub>3</sub>-ИФА-Бест-стрип» и «ТТГ-ИФА-Бест-стрип» российского производства ЗАО «Вектор-Бест».

Статистическую обработку данных проводили с использованием стандартных методов по

программе «Statistica 5.0» Windos 95. Точность опыта считалась удовлетворительной, если показатель точности опыта (Р) не превышал 5%. Оценку значимости различий среднеарифметических проводили с использованием t-критерия Стьюдента. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При оценке суточных биоритмов терморегуляции у клинически здоровых крыс до эксперимента было установлено, что температура тела претерпевает два подъема (1900 и 2300) и два спада (1500, 700). Колебания согласуются с ритмом сна и бодрствования животных, ведущих, как известно, ночной образ жизни (табл. 1).

Введение тиреостатика мерказолила (20 мг/100 г) в течение 14 дней вызвало состояние экспериментального гипотиреоза у животных 2-й, 3-й и 4-й групп. Согласно литературным данным, мерказолил — специфический тиреостатик, который угнетает активность пероксидазы — фермента, блокирующего синтез гормонов щитовидной железы [4]. Состояние экспериментального гипотиреоза, как видно из табл. 1, сопровождалось угнетением процесса теплообразования у лабораторных крыс экспериментальных групп.

Значения температуры тела во все фазы исследования у крыс 2-й, 3-й и 4-й опытных групп были на порядок ниже в сравнении с показателями контрольной группы. Функциональное состояние щитовидной железы было подавлено, что отразилось на уровне тиреоидных гормонов в сыворотке крови и на общем состоянии животных.

Как видно из табл. 2, концентрация 3,3',5-трийодтиронина (Т<sub>3</sub>) в сыворотке крови гипотиреоидных крыс 2-й группы была в 2 раза ниже, чем у контрольных животных, а содержание сво-

Таблица 1  
Значение температуры тела клинически здоровых и гипотиреоидных крыс в отдельные фазы суточного ритма (M±m, n = 12)

| Время суток, ч | Температура тела, °С (контрольная группа) | Показатель точности опыта (Р), % | Температура тела, °С (экспериментальная группа) | Показатель точности опыта (Р), % |
|----------------|-------------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------------------|----------------------------------|
| 7-00           | 37,0±0,15                                 | 0,39                             | 36,3±0,11                                       | 0,30                             |
| 11-00          | 37,7±0,12                                 | 0,31                             | 36,7±0,12                                       | 0,31                             |
| 15-00          | 37,5±0,10                                 | 0,26                             | 36,6±0,13                                       | 0,35                             |
| 19-00          | 38,2±0,08                                 | 0,21                             | 36,8±0,12                                       | 0,31                             |
| 23-00          | 38,5±0,07                                 | 0,18                             | 37,1±0,11                                       | 0,29                             |
| 7-00           | 37,1±0,12                                 | 0,32                             | 36,8±0,10                                       | 0,28                             |
| 11-00          | 37,8±0,13                                 | 0,34                             | 37,4±0,13                                       | 0,35                             |
| 15-00          | 37,5±0,11                                 | 0,29                             | 36,5±0,19                                       | 0,53                             |
| 19-00          | 37,9±0,10                                 | 0,25                             | 36,6±0,18                                       | 0,49                             |
| 23-00          | 38,3±0,09                                 | 0,23                             | 37,7±0,11                                       | 0,28                             |
| 7-00           | 36,9±0,12                                 | 0,33                             | 36,4±0,15                                       | 0,41                             |

Таблица 2

Уровни содержания тиреоидных гормонов (Т<sub>3</sub>, сТ<sub>4</sub>) и ТТГ на моделях дефицита изучаемого микронутриента (M±m, n = 12)

| Группы животных                                                           | Количество животных в группе | Продолжительность опыта (в сутках) | Т <sub>3</sub> (нг/мл) | сТ <sub>4</sub> (пг/мл) | ТТГ (мМЕ/л) |
|---------------------------------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------------|------------------------|-------------------------|-------------|
| Контрольная                                                               | 12                           | 14                                 | 1,0±0,05               | 0,8±0,03                | 0,08±0,02   |
| Экспериментальная группа № 2 (мерказолил 20 мг/100 г)                     | 12                           | 14                                 | 0,51±0,07*             | 1,9±0,17*               | 0,2±0,04*   |
| 3-я группа (общевиварный рацион на фоне экспериментального гипотиреоза)   | 12                           | 30                                 | 2,13±0,07*             | 4,46±0,52*              | 0,15±0,04*  |
| 4-я группа (йодобогатенный рацион на фоне экспериментального гипотиреоза) | 12                           | 30                                 | 2,73±0,05*             | 5,06±0,79*              | 0,12±0,01*  |

\* — различие с контрольной группой статистически значимо (p &lt; 0,05).

Таблица 3

## Суточные ритмы теплопродукции крыс 3-й и 4-й групп в период выведения из состояния гипотиреоза

| Этапы исследования | Время суток, ч | Температура тела, °С (3-я группа — общевиварный рацион) | Показатель точности опыта, % | Температура тела, °С (4-я группа — йодобогатенный рацион) | Показатель точности опыта, % |
|--------------------|----------------|---------------------------------------------------------|------------------------------|-----------------------------------------------------------|------------------------------|
| 10-е сутки         | 07             | 37,6±0,11                                               | 0,29                         | 37,6±0,1                                                  | 0,26                         |
|                    | 11             | 37,2±0,09                                               | 0,24                         | 37,1±0,05                                                 | 0,14                         |
|                    | 15             | 36,9±0,10                                               | 0,28                         | 36,8±0,07                                                 | 0,21                         |
|                    | 19             | 37,7±0,10                                               | 0,26                         | 37,6±0,08                                                 | 0,23                         |
|                    | 23             | 38,1±0,11                                               | 0,30                         | 38,1±0,09                                                 | 0,23                         |
|                    | 07             | 37,7±0,12                                               | 0,32                         | 37,2±0,1                                                  | 0,28                         |
| 20-е сутки         | 07             | 37,1±0,12                                               | 0,33                         | 37,5±0,09                                                 | 0,25                         |
|                    | 11             | 36,7±0,10                                               | 0,27                         | 36,7±0,10                                                 | 0,28                         |
|                    | 15             | 37,0±0,08                                               | 0,23                         | 37,0±0,12                                                 | 0,34                         |
|                    | 19             | 37,4±0,07                                               | 0,20                         | 37,8±0,09                                                 | 0,24                         |
|                    | 23             | 36,7±0,14                                               | 0,38                         | 38,1±0,07                                                 | 0,18                         |
|                    | 07             | 36,3±0,13                                               | 0,36                         | 37,1±0,08                                                 | 0,22                         |
| 30-е сутки         | 07             | 36,9±0,09                                               | 0,25                         | 37,4±0,22                                                 | 0,59                         |
|                    | 11             | 36,6±0,09                                               | 0,27                         | 36,7±0,04                                                 | 0,13                         |
|                    | 15             | 36,6±0,03                                               | 0,1                          | 37,2±0,06                                                 | 0,17                         |
|                    | 19             | 37,2±0,1                                                | 0,28                         | 38,4±0,04                                                 | 0,12                         |
|                    | 23             | 37,6±0,17                                               | 0,45                         | 38,8±0,03                                                 | 0,1                          |
|                    | 07             | 36,6±0,25                                               | 0,68                         | 37,8±0,08                                                 | 0,22                         |

бодного тироксина в 2,3 раза выше. При этом отмечалось компенсаторное увеличение секреции тиреотропного гормона у экспериментальной группы (0,2±0,04 мМЕ/л) в сравнении с контрольной (0,08±0,02 мМЕ/л, p < 0,05).

Таким образом, введение мерказолила сопровождалось угнетением функциональной активности щитовидной железы.

Задача 2-го этапа эксперимента состояла в сравнительном изучении скорости восстановления утраченных функций щитовидной железы по показателю теплопродукции у животных 3-й и 4-й групп.

Как видно из табл. 3, на 10-е сутки от начала введения йодосодержащей БАД уровень тепло-

образования практически одинаков в сопоставляемых группах. Однако на 20-е сутки текущего этапа обнаруживается выраженная разница сравниваемых значений температуры тела в отдельные фазы исследования, а именно в 1900, 2300 и 700.

Выход животных 4-й группы из состояния относительной гипотермии свидетельствует о биологической активности йодосодержащей БАД, в частности о ее специфическом влиянии на тиреоидную систему. На 30-е сутки получены убедительные данные о физиологической активности йод-пектинового комплекса, включенного в рацион 4-й экспериментальной группы животных (см. табл. 3).

О нормализации функций щитовидной железы у животных 4-й группы можно было судить по восстановлению уровня теплопродукции. Так, если у животных 3-й группы (общевиварный рацион) наблюдалось состояние относительной гипотермии, то у животных 4-й группы (йодобогатенный рацион) значения температуры тела достигли нормативных, т. е. возвратились к исходному уровню.

Анализ результатов исследования уровня содержания  $T_3$ ,  $cT_4$  и ТТГ на 30-е сутки от начала испытания биологически активной добавки показал специфическую активность йодобогатенного комплекса по отношению к тиреоидной системе (см. табл. 2). Так, у крыс 4-й группы наблюдались более высокие уровни содержания  $T_3$  и  $cT_4$  в сравнении с аналогичными показателя-

ми 3-й группы; при этом у животных общевиварного рациона установлены более высокие концентрации ТТГ в сыворотке крови —  $0,15 \pm 0,04$  мМЕ/л.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С учетом полученных данных можно сделать вывод о том, что исследуемая добавка обладает биологической активностью, в частности нормализующим действием на процессы термогенеза, контролируемые гормонами щитовидной железы. Можно утверждать, что наблюдаемые сдвиги параметров суточных ритмов температуры тела крыс достоверно отражают функциональное состояние щитовидной железы и, следовательно, являются диагностически ценными.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Гильманов А.Ж. Состояние щитовидной железы и тиреоидзависимый метаболизм при воздействии хлорфенноксигербицидов: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук.— Уфа, 2000.— 45 с.
2. Пат. 2265376 С 1 РФ, 2 265 376 А 23 L 1/30, 1/304. Биологически активная добавка для профилактики йодной недостаточности и способ ее получения / Бондарева И.А., Мамцев А.Н., Козлов В.Н. и др. Заявл. 28.06.04; опубл. 10.12.05 // Бюл.— 2003.— № 34.
3. Определение безопасности и эффективности биологически активных добавок к пище: Методические указания — М.: Федеральный центр Госсанэпиднадзора Минздрава России, 1999.— 87 с.
4. Кузьмак Н.И. Влияние тиреостатических препаратов и тиреоидэктомии на содержание сиаловых кислот в сыворотке крови и печени у крыс // Вопр. мед. химии.— 1978.— Т. 24, Вып. 1.— С. 52—56.
5. Хронобиология и хрономедицина / Под ред. Ф.И.Комарова.— М.: Медицина, 1989.

Поступила в редакцию 30.11.2006 г.  
Рецензент А.М.Зайчик.

УДК 616.345-096.6:616-059:615.8

## **СВОБОДНО-РАДИКАЛЬНЫЕ И ГИДРОЛИТИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ КРОВИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ТОЛСТОЙ КИШКИ ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ С ВКЛЮЧЕНИЕМ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ ХИМИОТЕРАПИИ НА АУТОКРОВИ**

*Ю.С.Сидоренко, Е.М.Франциянц, Л.А.Орловская, Л.Э.Емельянова, Н.В.Солдаткина, В.Х.Анапаян, М.Л.Малейко*

Ростовский научно-исследовательский онкологический институт, г. Ростов-на-Дону, Россия

## **FREE-RADICAL AND HYDROLYTIC PROCESSES IN BLOOD OF COLONIC CANCER PATIENTS ARE INFLUENCED BY COMPLEX TREATMENT WITH INTRAOPERATIVE AUTOLOGOUS BLOOD CHEMOTHERAPY**

*Yu.S.Sidorenko, E.M.Frantsiyants, L.A.Orlovskaya, L.E.Emelyanova, N.V.Soldatkina, V.Kh.Anapalyan, M.L.Maleiko*

Rostov Scientific-Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia

© Коллектив авторов, 2007 г.

Проведено исследование некоторых показателей свободно-радикальных и гидролитических процессов крови 60 больных с местно-распространенным раком толстого кишечника T<sub>3-4</sub>N<sub>0-3</sub>M<sub>0</sub>, до и после проведения комбинированного лечения, включающего в себя радикальную операцию на толстой кишке и интраоперационную химиотерапию на аутокрови больных 5-фторурацилом в дозе 1000 мг. Установлено, что интраоперационная химиотерапия на аутокрови больных оказывает регулирующее действие на свободно-радикальные процессы в мембранах эритроцитов, нормализуя физиологическое соотношение активности про- и антиоксидантных факторов, способствует восстановлению физиологического соотношения в системе протеаза-ингибитор и нормализации показателей протеолиза, полному восстановлению энергетических систем организма, связанных с процессами фосфорилирования.

Several markers of free-radical and hydrolytic processes were studied in the blood of 60 patients with colonic cancer T<sub>3-4</sub>N<sub>0-3</sub>M<sub>0</sub> at baseline and after complex treatment with radical surgical removal and intraoperative autologous blood chemotherapy with 1000 mg of 5-fluorouracil. Intraoperative chemotherapy provided regulatory effects on free-radical processes in red blood cell membranes, normalized physiological balance of pro- and anti-oxidative factors, improved physiological balance in the protease-inhibitor system and normalized proteolysis, completely recovered energetic systems of the body related to phosphorylation processes.

Известно, что местный неопластический процесс постепенно распространяется и поражает большинство систем организма, вызывая каскад нарушений метаболических процессов в других, отдаленных от первичного очага, органах и тканях [1]. Применяемые схемы лечения злокачественных новообразований различных локализаций, в частности рака толстой кишки, проводимые на фоне уже инициированного опухолью перекисного окисления липидов, способствуют усугублению окислительного стресса. Метод введения химиопрепаратов на аутологичных жидких средах организма, разработанный академиком РАН и РАМН Ю.С.Сидоренко, обладает эффективной антиоксидантной защитой организма [2–5].

### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

В исследование включено 60 больных с местно-распространенным раком толстого кишечника T<sub>3-4</sub>N<sub>0-3</sub>M<sub>0</sub>, в возрасте от 41 года до 78 лет. По гистологической структуре опухоль толстого кишечника была представлена аденокарциномой различной степени дифференцировки.

У больных перед операцией производился забор 200 мл крови из локтевой вены во флакон с 50 мл гемоконсерванта «Глюгидир». Во флакон добавляли 1000 мг 5-фторурацила, разведенного в 10 мл изотонического раствора натрия хлорида, и инкубировали в течение 30 минут в термостате при температуре 37° С, а затем производи-

ли внутривенно-капельное введение на протяжении всей операции.

Нами были изучены свободно-радикальные процессы в плазме и эритроцитах периферической крови у больных раком толстой кишки при проведении интраоперационной химиотерапии на аутокрови, а именно:

1) содержание малонового диальдегида (МДА) — одного из конечных продуктов перекисного окисления липидов;

2) активность супероксиддисмутазы (СОД) [6],

3) активность каталаза [7];

4) суммарная пероксидазная активность (СПА) [8] в модификации В.В.Внукова [9];

5) уровень витаминов А и Е;

6) содержание общих, белковых и небелковых сульфгидрильных групп — SH-групп, характеризующих структурно-функциональное состояние клеточных мембран эритроцитов, определяли по методу Лоури;

7) коэффициенты СОД/каталаза и СОД/СПА, характеризующие работу физиологического каскада антиокислительных ферментов.

Активность гидролитической системы плазмы крови больных раком толстого кишечника оценивали по показателям катепсина Д [10], общей антипирической активности сыворотки крови [11], активности кислотостабильных ингибиторов протеиназ [12], активности кислой и щелочной фосфатазы (унифицированным методом с использованием реактивов фирмы «Olvex»).

Исследования проводили до начала лечения, через 2 и 4 недели после его окончания, сравнивали со значениями показателей у 20 здоровых доноров, сопоставимых с основной группой больных по возрасту, полу.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что до операции у больных раком ободочной кишки имела место активация процессов перекисного окисления липидов в мембранах эритроцитов, за счет подавления антиокислительных ферментов, расходования витаминов — антиоксидантов, и накопления одного из конечных продуктов перекисного окисления липидов — малонового диальдегида (табл. 1).

После интраоперационной химиотерапии на аутокрови отмечено достоверно значимое изменение некоторых параметров активности свободно-радикальных процессов в мембранах эритроцитов и плазме крови больных уже через 2 недели. Это выражалось в увеличении содержания витаминов А и Е (на 73% и 50% соответственно) в плазме крови, и витамина Е и активности СОД в эритроцитах на (31% и 62% соответственно), что приводило к выраженной тенденции нормализации коэффициентов соотношения витаминов-антиоксидантов.

Через 4 недели после операции отмечена нормализация ряда показателей активности свобод-

Таблица 1

**Некоторые показатели активности свободно-радикальных процессов в эритроцитах и плазме крови больных раком толстого кишечника**

| Показатели                                 | Объект исследования | Значения у здоровых доноров | Сроки исследования      |                          |                              |
|--------------------------------------------|---------------------|-----------------------------|-------------------------|--------------------------|------------------------------|
|                                            |                     |                             | до лечения              | через 2 недели           | через 4 недели после лечения |
| Каталаза, ед./мл                           | Плазма              | 9,0±2,2                     | 96,8±10,8 <sup>1</sup>  | 81,8±5,4 <sup>1</sup>    | 73,9±6,2 <sup>1,2</sup>      |
|                                            | Эритроциты          | 2173±15,1                   | 2940±18,6 <sup>1</sup>  | 2688±10,7 <sup>1</sup>   | 2506±29,2 <sup>2</sup>       |
| СОД, ед./мл                                | Эритроциты          | 71,5±6,3                    | 22,8±2,7 <sup>1</sup>   | 38,5±5,2 <sup>1</sup>    | 69,3±4,1 <sup>2</sup>        |
| СПА, ед./мл                                | Плазма              | 1,8±0,25                    | 11,5±0,6 <sup>1</sup>   | 9,6±1,2 <sup>1,2</sup>   | 8,0±1,2 <sup>1,2</sup>       |
| Коэффициент СОД/каталаза                   | Эритроциты          | 3,3±0,4                     | 0,8±0,03 <sup>1</sup>   | 1,8±0,3 <sup>1,2</sup>   | 2,9±0,25 <sup>2</sup>        |
| Витамин Е, мкМ/100 мл                      | Плазма              | 1,7±0,1                     | 0,28±0,05 <sup>1*</sup> | 0,54±0,05 <sup>1,2</sup> | 0,7±0,1 <sup>1,2</sup>       |
|                                            | Эритроциты          | 3,1±0,1                     | 0,58±0,07 <sup>1</sup>  | 0,84±0,09 <sup>1,2</sup> | 1,0±0,2 <sup>1</sup>         |
| Витамин А, ед.                             | Плазма              | 1,1±0,08                    | 0,11±0,03 <sup>1</sup>  | 0,28±0,01 <sup>1,2</sup> | 0,39±0,2 <sup>1</sup>        |
|                                            | Эритроциты          | 0,97±0,06                   | 0,29±0,02 <sup>1</sup>  | 0,38±0,06 <sup>1,2</sup> | 0,41±0,09 <sup>1</sup>       |
| Коэффициент Е/А                            | Плазма              | 1,5±0,07                    | 2,5±0,05 <sup>1</sup>   | 1,9±0,1 <sup>1,2</sup>   | 1,8±0,4                      |
|                                            | Эритроциты          | 3,2±0,07                    | 2,0±0,09 <sup>1</sup>   | 2,4±0,08 <sup>1</sup>    | 2,4±0,05 <sup>1</sup>        |
| МДА, нМ/мл                                 | Эритроциты          | 6,5±0,2                     | 15,8±0,7 <sup>1</sup>   | 12,6±0,2 <sup>1,2</sup>  | 10,3±0,9 <sup>1,2</sup>      |
| Сульфгидрильные группы эритроцитов, мкМ/мл | Общие               | 32,1±1,4                    | 23,0±0,3 <sup>1</sup>   | 22,0±0,6 <sup>1,2</sup>  | 29,1±0,7 <sup>2</sup>        |
|                                            | Небелковые          | 5,7±0,15                    | 1,5±0,1 <sup>1</sup>    | 2,4±0,05 <sup>1,2</sup>  | 3,9±1,2 <sup>2</sup>         |
|                                            | Белковые            | 26,4±1,4                    | 21,5±0,4 <sup>1</sup>   | 24,6±0,2 <sup>1,2</sup>  | 25,2±0,4 <sup>2</sup>        |

Примечание: <sup>1</sup> — достоверно по отношению к значениям у здоровых доноров; <sup>2</sup> — достоверно по отношению к значениям до лечения.



но-радикальных процессов в эритроцитах крови больных раком толстого кишечника. Это касалось активности СОД и каталазы в эритроцитах, а также коэффициента их соотношения, уровня сульфгидрильных групп. Однако содержание витаминов А и Е в клетках оставалось сниженным относительно показателей у здоровых людей в 2,4 раза и 3,1 раза соответственно, оставаясь на уровне предыдущего срока исследования. По-видимому, в этой связи и не произошло нормализации содержания продукта перекисного окисления липидов — МДА в мембранах эритроцитов, уровень которого оставался на 58,5% выше такового у здоровых доноров.

Что касается изучаемых показателей в плазме крови в этот срок, то можно отметить положительную динамику их по сравнению с предыдущим сроком исследования, однако практически все, кроме коэффициента соотношения витаминов Е/А, достоверно отличались от нормативных. Так, уровень содержания витамин А и Е был снижен относительно контрольных величин в 2,8 раза и 2,4 раза соответственно. Уровень активности каталазы и СПА оставался выше показателей у здоровых лиц на 25% и в 4,7 раза соответственно (см. табл. 1).

Оценивая показатели активности гидролитической системы плазмы крови больных раком толстого кишечника (табл. 2), можно утвер-

достоверно снизилась на 10,4%, но по-прежнему превышала значения у здоровых доноров в 1,6 раза. На прежнем уровне сохранялась и активность КСИ, в то время как АТА повысилась на 25%. Коэффициент катепсин Д/КСИ уменьшился и превышал контрольные показатели в 1,7 раза, тогда как коэффициент катепсин Д/АТА отличался от показателя у здоровых лиц в 1,3 раза. В этот срок исследования в плазме крови больных активность КФ и ЩФ достоверно возросла на 30,1% по отношению к фону, при этом активность ЩФ оставалась ниже значений в крови здоровых доноров в 1,8 раза. Важно, что нормализовался коэффициент их соотношения.

Через 1 месяц после завершения лечения в результате изменений активности отдельных ферментов значения коэффициентов катепсин Д/АТА и катепсин Д/КСИ статистически не отличались от показателей у здоровых доноров. Отмечена также нормализация показателей активности КФ, ЩФ и коэффициента соотношения этих ферментов.

Анализируя полученные результаты, можно утверждать, что применяемая нами интраоперационная химиотерапия на аутокрови обладает регулирующим действием на свободно-радикальные процессы в мембранах эритроцитов, нормализуя физиологическое соотношение ак-

Таблица 2

**Некоторые показатели активности гидролитической системы плазмы крови больных раком толстого кишечника**

| Показатели                           | Здоровые доноры | Больные до лечения      | Через 2 недели после лечения | Через 4 недели после лечения |
|--------------------------------------|-----------------|-------------------------|------------------------------|------------------------------|
| Катепсин Д, нМ/мл                    | 109,7±6,2       | 196,8±7,8 <sup>1</sup>  | 176,8±6,8 <sup>1,2</sup>     | 132,7±2,6 <sup>1,2,3</sup>   |
| АТА, мг трипс/мл                     | 4,1±0,3         | 4,0±0,2                 | 5,0±0,3 <sup>1,2</sup>       | 5,0±0,38 <sup>1,2</sup>      |
| КСИ, мг трипс/мл                     | 0,4±0,07        | 0,36±0,03 <sup>1</sup>  | 0,34±0,01 <sup>1</sup>       | 0,39±0,01                    |
| Кислая фосфатаза (КФ), нмоль/(с × л) | 101,5±12,6      | 39,0±3,7 <sup>1</sup>   | 51,0±5,7 <sup>1,2</sup>      | 93,0±1,8 <sup>1,2,3</sup>    |
| Щелочная фосфатаза (ЩФ), мккат/л     | 1,0±0,1         | 0,69±0,09 <sup>1</sup>  | 0,68±0,25 <sup>1</sup>       | 0,9±0,2 <sup>2,3</sup>       |
| Коэффициент катепсин Д/АТА           | 26,7±3,7        | 49,8±2,7 <sup>1</sup>   | 38,4±2,0 <sup>1,2</sup>      | 27,6±1,9 <sup>2,3</sup>      |
| Коэффициент катепсин Д/КСИ           | 274,3±23,6      | 546,7±18,6 <sup>1</sup> | 453,8±24,3 <sup>1,2</sup>    | 340,7±20,7 <sup>1,2,3</sup>  |
| Коэффициент КФ/ЩФ                    | 101,5±9,4       | 56,5±2,4 <sup>1</sup>   | 94,4±4,6 <sup>1,2</sup>      | 106,2±5,4 <sup>1,2,3</sup>   |

Примечание. <sup>1</sup> — достоверно по отношению к значениям у здоровых доноров; <sup>2</sup> — достоверно по отношению к значениям до лечения; <sup>3</sup> — достоверно по отношению к значениям предыдущего срока исследования.

ждать, что уже до начала лечения в плазме крови больных наблюдаются выраженные изменения в функционировании гидролитической системы, касающиеся в основном нарушений в ферментативных каскадах.

Спустя 2 недели после окончания лечения активность катепсина Д в плазме крови больных

тивности про- и антиоксидантных факторов, способствует восстановлению физиологического соотношения в системе протеаза-ингибитор и нормализации показателей протеолиза, полному восстановлению энергетических систем организма, связанных с процессами фосфорилирования.



## ЛИТЕРАТУРА

1. Минаев В.И., Шабалкин И.П., Ягубов А.С. // Вест. онкол. науч. центра РАМН.— 1999.— № 4.— 14 с.
2. Сидоренко Ю.С. Некоторые аспекты диагностики, лечения и диспансеризации онкологических больных: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1987.— 21 с.
3. Сидоренко Ю.С., Франциянц Е.М., Ткачева Е.М. и др. Влияние химиопрепаратов на процессы свободно-радикального окисления липидов в лимфе больных раком легкого // Вопр. онкол.— 1998.— Т. 44, № 3.— С. 297—299.
4. Сидоренко Ю.С., Бордюшков Ю.Н., Франциянц Е.М. и др. К механизму аутогемохимиотерапии // IV ежегодная российская онкологическая конф.: Сб. науч. работ.— М., 2000.— С. 86.
5. Владимирова Л.Ю. Неоадьювантная химиотерапия на естественных средах организма с применением пептида эпифиза эпителиамина в комплексном лечении местно-распространенного рака молочной железы: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук.— Ростов-на-Дону, 2000.— 20 с.
6. Beauchamp C., Fridovich I. Superoxide dismutase: Improved assays and assay applicable to acrylamide gels // Analyt. Biochem.— 1971.— Vol. 44.— P. 276—281.
7. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарева В.Е. Метод определения активности каталазы // Лаб. дело.— 1998.— № 1.— С. 16—18.
8. Покровский А.А. Биохимические методы исследования в клинике.— М., 1969.— С. 349—351.
9. Внуков В.В. Железосодержащие белки и протеолитическая активность сыворотки крови при гипоксии и защитном действии мочевины: Автореф. дисс. ... канд. биол. наук.— Харьков, 1979.— 22 с.
10. Оглоблина О.Г., Руанет В.В., Казакова О.В., Пасхина Т.С. Ингибирование кининогеназной активности катепсинов Д кислотостабильным ингибитором протеиназ из сыворотки кролика // Биохимия.— 1981.— Т. 46, Вып. 4.— С. 667—673.
11. Веремеенко К.Н. Протеолитические ферменты в процессе онкогенеза // Врач. дело.— 1981.— № 1.— С. 8—13.
12. Веремеенко К.Н., Голобородько А.И., Кизим А.И. Протеолиз в норме и при патологии.— Киев, 1988.— С. 173—176.

Поступила в редакцию: 12.02.2007 г.  
Рецензент: В.П.Земляной.

УДК 616.643-002.2:616.65-002:579.882+616.65:612.135-005:546.214-08 (043.3)

## **ВЛИЯНИЕ ОЗОНОТЕРАПИИ НА СОСТОЯНИЕ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ УРЕТРОПРОСТАТИТОМ, ОСЛОЖНЕННЫМ ИНФЕКЦИЕЙ, ПЕРЕДАЮЩЕЙСЯ ПОЛОВЫМ ПУТЕМ**

*А.И.Неймарк, Ю.С.Кондратьева*

Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул, Россия

## **INFLUENCE OF OZONOTHERAPY ON MICROCIRCULATION IN PATIENTS WITH CHRONIC URETEROPROSTATITIS, COMPLICATED WITH SEXUALLY TRANSMITTED INFECTION**

*A.I.Neimark, J.S.Kondrateva*

Altai state medical university, Barnaul, Russia

© А.И.Неймарк, Ю.С.Кондратьева, 2007 г.

Проведено обследование и лечение 44 больных мужчин в возрасте от 20 до 42 лет. С помощью иммуноферментного анализа, полимеразной цепной реакции и трансректального ультразвукового обследования предстательной железы и клинических проявлений установлен диагноз хламидийный уретропростатит, хроническое течение. Всем больным была проведена лазерная доплеровская флоуметрия предстательной железы и уретры для исследования состояния микрогемодинамики на фоне хламидийной инфекции. Больные получали стандартную терапию азитромицином и региональную озонотерапию трансуретрально и трансректально. Клиническое разрешение симптомов варьировало от 4 до 6 недель. Результаты повторного проведения иммуноферментного анализа, полимеразной цепной реакции подтвердило отсутствие возбудителя в 100% случаев во всех группах пациентов, клиническое улучшение отмечалось в 62,4% случаев в группе с применением стандартной терапии, в группе комбинированной терапии (озон трансуретрально) — в 72,8% случаев, в группе с трансректальной озонотерапией — в 63,8% случаев.

44 male patients at the age of 20 to 42 years were examined and treated. On the basis of results of immune-enzyme analysis, polymerase chain reaction and transrectal ultrasound examination of prostate and clinical presentations the diagnosis of chronic chlamydia ureteroprostatitis was established. Laser doppler fluometry of prostate and urethras was carried out in all patients in order to investigate the state of microhemodynamics in the presence of chlamydia infection. Patients received standard therapy of azithromycin and regional transurethral and transrectal ozonotherapy. The clinical symptoms disappeared during the period of time from 4 to 6 weeks. The results of repeated immune-enzyme analysis and polymerase chain reaction confirmed the absence of the pathogen in 100% of cases in all groups of patients, the clinical recovery — in 62,4% of cases in the group of standard therapy, in 72,8% of cases in the group of the combined therapy (with transurethral ozonotherapy), in 63,8% of cases in the group with transrectal ozonotherapy.

### **ВВЕДЕНИЕ**

Хронический простатит уретрогенного происхождения одна из наиболее часто встречающихся патологий предстательной железы. По данным различных авторов, хроническим простатитом страдают от 38% до 52% мужчин трудоспособного возраста [1]. Одним из важных механизмов развития заболевания является нарушения гемодинамики предстательной железы, приводящие к резкому снижению обменных процессов в ней с последующим нарушением секреторной, барьерной и моторной функции [2].

На этом фоне течение хронического простатита может осложняться присоединением инфекции, передающейся половым путем (ИППП).

Наиболее часто в случае ИППП у мужчин диагностируется уrogenитальный хламидиоз, который встречается у 5–20% больных, страдающих хроническими простатитами [3]. Среди бесплодных пар с ИППП, хламидии встречаются у 40% обследуемых [4]. Таким больным неоднократно проводится противовоспалительная терапия, которая зачастую не приносит ожидаемых результатов; пациенты получают различные антибактериальные препараты, многократное физиотера-

пневмическое лечение, что затрагивает экономическую сторону вопроса, а также снижает качество жизни пациентов. Все это говорит о необходимости подбора оптимальной схемы лечения хронического хламидийного уретропростатита с учетом всех этиологических факторов и механизмов развития заболевания.

Все большее число исследователей склоняется в пользу необходимости использования сочетанных методов лечения. Анатомо-физиологические особенности предстательной железы, затрудняющие проникновение антибактериальных препаратов в ткань предстательной железы, требуют дополнительного включения в лечебные мероприятия эфферентных методов лечения, позволяющих улучшить результаты проводимой терапии.

В последние годы, в связи с увеличением случаев диагностированной хламидийной (смешанной) инфекции на фоне сниженного иммунитета, повышением роли вирусов в возникновении воспалительных заболеваний, интерес к применению озона в терапии воспалительных заболеваний значительно вырос [5].

По данным отечественной и зарубежной литературы, озонотерапия в урологии применяется редко. Озон использовали для лечения гонорейных и хламидийных уретритов, хронических циститов [5, 6].

В настоящее время установлены и хорошо изучены основные механизмы лечебного действия озона:

1. Бактерицидное и фунгицидное действие [6–8].
2. Вирицидное действие [8].
3. Восстановление микроциркуляции и периферического кровообращения [9].
4. Регенеративное и улучшающее трофику тканей действие вследствие ускорения высвобождения кислорода, вазоактивных веществ и трофических факторов роста b1 (TGF b1) в гипоксические ткани [10].

Показанием к применению озонотерапии в урологии являются: хронические бактериальные и конгестивные простатиты, хронический простатит при урогенитальной инфекции, уретриты различной этиологии, циститы и пиелонефриты.

Противопоказанием к проведению озонотерапии являются: острый инфаркт миокарда, кровотечения, гипертиреоз, склонность к судорогам, тромбоцитопения, непереносимость озона [11].

Таким образом, наличие при хроническом хламидийном уретропростатите воспалительного процесса в уретре, нарушение как трофики, так и регенерации уротелия, хронически текущего инфекционного процесса и застойных явлений в предстательной железе на фоне нарушений микро- и макроциркуляции, дает основание использовать озонотерапию как один из наибо-

лее патогенетически обоснованных методов лечения хронических форм хламидийного уретропростатита у мужчин.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено комплексное обследование и лечение 44 мужчин с хроническим уретропростатитом, осложненным хламидийной инфекцией, в возрасте от 20 лет до 42 лет, с длительностью заболевания от 6 месяцев до 5 лет, находящихся на амбулаторном лечении. Исследование выполнялось на базе краевого андрологического центра г. Барнаула.

Диагностика хламидиоза проводилась с применением методов полимеразной цепной реакции (ПЦР) и иммуноферментного анализа (ИФА). Материалом для исследования служило отделяемое из уретры и секрет предстательной железы. Всем больным выполнялось физикальное обследование, ультразвуковое трансректальное исследование предстательной железы до начала лечения и через 6 недель после его окончания.

Для исследования состояния микрогемодинамики в уретре и предстательной железе всем больным проводилась лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ) на аппарате ЛАКК-02 (НПП «Лазма», Москва). Обследование проводилось в инфракрасном волновом диапазоне с помощью двух светопроводных зондов с длиной волны 0,63 мкм: первый — наконечный зонд, работающий через инфракрасный канал, устанавливался в точку проекции предстательной железы (корень мошонки); второй — эндоскопический зонд, вводился непосредственно в уретру до перехода передней уретры в заднюю. После наложения зондов регистрировались показания с обоих каналов в течение 10 минут.

На первом этапе диагностики методом ЛДФ оценивалось состояние базального кровотока; использовались средние значения изменения перфузии: М, СКО, К<sub>v</sub>, дающие общую оценку состояния микроциркуляции. На втором этапе анализировались осцилляции кровотока с помощью амплитудно-частотного спектра (АЧС).

Оценка субъективных жалоб у больных до и после лечения проводилась по специально разработанному опроснику.

Все пациенты получали базовую комплексную терапию: азитромицин по 500 мг внутривенно 2 дня, затем по 250 мг один раз в день с 3-го по 14-й день лечения, а так же, иммунокорригирующую терапию (циклоферон), энзимотерапию (вобэнзим) по рекомендуемым схемам.

Кроме того, в терапии хронического хламидийного уретропростатита использовались трансуретральная и трансректальная озонотерапия.

1. Методика трансуретральной озонотерапии состоит в инстиляции в уретру озонированного оливкового масла, с концентрацией озона 1200 мкг/л, подогретого до температуры 38–39° С, в объеме 5–7 мл, с экспозицией 10–15 минут, один раз в сутки. Курс лечения 10 процедур.

2. Процедура трансректальной озонотерапии состоит во введении в прямую кишку 10 мл озо-

зурический симптом — у 13 (59%) пациентов, жалобы на снижение половой функции — у 11 (50%) пациентов.

При анализе микроциркуляции в уретре методом ЛДФ до лечения во всех группах определялось незначительное снижение тканевой перфузии и модуляции кровотока по сравнению со здоровыми мужчинами (рис. 1).

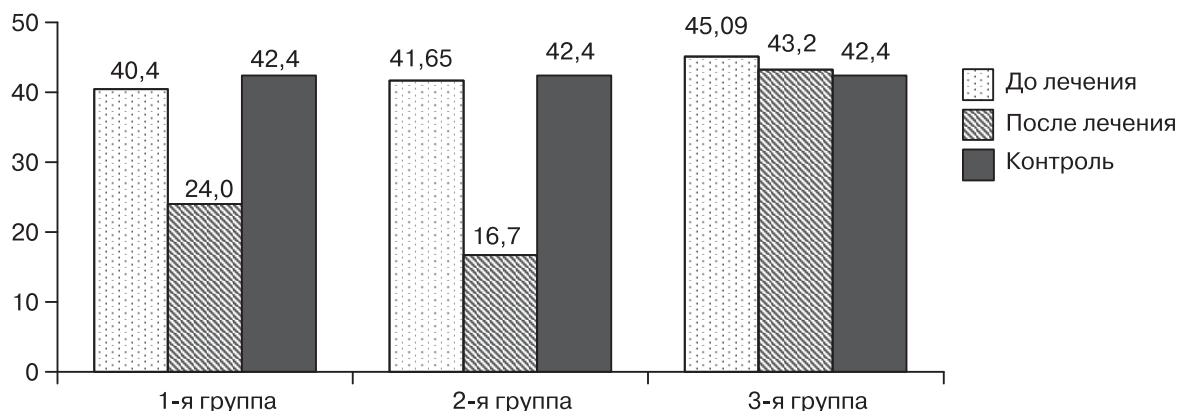


Рис. 1.

нированного оливкового масла с концентрацией в нем озона 1200–1400 мг/л, длительность процедуры от 5 минут с последующим увеличением продолжительности процедуры до 25 минут.

Процедуру следует проводить после очистительной клизмы в положении больного лежа на животе. Курс лечения 10 процедур.

В зависимости от комплекса лечения больные с хроническим хламидийным уретропростатом были разделены на 3 группы:

1-я группа — 22 пациента, получавших традиционную комплексную терапию;

2-я группа — 11 больных, у которых, наряду с традиционными методами, в комплексном лечении применялась региональная трансуретральная озонотерапия;

3-я группа — 11 больных, получавших комплексное лечение и трансректальную региональную озонотерапию.

Группа сравнения — 11 мужчин в возрасте 24–40 лет, без патологии со стороны предстательной железы.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Перед сравнением проведен расчет репрезентативности групп между собой. Статистически значимых различий между группами сравнения до и после лечения не выявлено.

Анализ жалоб больных в 1-й группе выявил следующую частоту встречаемости наиболее распространенных симптомов хронического уретропростатита у исследуемых больных до лечения: болевой симптом у 18 (81,8%) человек, ди-

После проведения курса стандартной терапии в 1-й группе отмечалось достоверное снижение перфузии и модуляции кровотока уретры:  $M = 24,0 \pm 0,24$  перф. ед.,  $СКО = 4,42 \pm 1,14$  перф. ед., что свидетельствует об уменьшении явлений экссудативного воспаления в стенке уретры, уменьшении вазодилатации и тем самым, уменьшении тока крови в артериолах. При исследовании АЧС в уретре отмечается увеличение частоты медленных ритмов  $LF = 4,4 \pm 0,88$  Гц (до лечения  $3,98 \pm 0,23$  Гц, в группе сравнения  $4,41 \pm 0,73$  Гц), что демонстрирует уменьшение статических проявлений и важно для купирования воспалительного процесса в уретре.

При оценке состояния факторов регуляции кровотока в уретре оценивались активный и пассивный механизмы микроциркуляции, показатель шунтирования (ПШ), миогенный тонус (МТ), индекс эффективности микроциркуляции (ИЭМ) (табл. 1).

Отмечалось незначительное усиление активного и пассивного механизмов после лечения, остальные показатели не изменялись.

При исследовании микроциркуляции в предстательной железе во всех группах до лечения наблюдалось снижение тканевой перфузии по сравнению с группой здоровых мужчин. Снижение тканевой перфузии говорит об имеющемся нарушении микроциркуляции в тканях предстательной железы на фоне хронического воспаления в результате замедления скорости кровотока, связанной со снижением притока артериальной крови и нарушением венозного оттока, что создает условия для развития внутрисосудистых

Таблица 1

## Механизмы регуляции микроциркуляции в уретре в 1-й группе до и после лечения

| Показатель микроциркуляции         | Здоровые мужчины | До лечения  | После лечения |
|------------------------------------|------------------|-------------|---------------|
| ИЭМ                                | 1,24±0,11        | 1,31±0,05*  | 1,32±0,02*    |
| НТ                                 | 0,77±0,06        | 0,69±0,02*  | 0,78±0,09*    |
| МТ                                 | 0,86±0,11        | 0,86±0,03*  | 0,83±0,10*    |
| ПШ                                 | 1,16±0,06        | 1,33±0,57*  | 1,07±0,04*    |
| Активный механизм микроциркуляции  | 38,06±0,71       | 39,21±0,59* | 41,6±0,82*    |
| Пассивный механизм микроциркуляции | 22,9±2,42        | 17,01±0,56* | 18,7±0,97*    |

Примечание. Здесь и в табл. 2–6: \* — различия с группой здоровых мужчин статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

реологических нарушений в предстательной железе.

После проведения курса стандартной терапии в 1-й группе имелось достоверное увеличение тканевой перфузии, свидетельствующее об улучшении состояния микрогемодинамики предстательной железы, уменьшении спастических явлений и улучшении оттока крови (рис. 2).

Так же отмечалось снижение модуляции кровотока после лечения СКО = 1,33±0,45 (до лечения СКО = 2,95±0,47, в группе сравнения

предстательной железы свидетельствуют о преобладании активного механизма микроциркуляции над пассивным, а некоторое увеличение ИЭМ подтверждает преобладание активных механизмов контроля за состоянием микрогемодинамики предстательной железы. Нейрогенный, миогенный тонус и показатель шунтирования до и после лечения существенно не изменились (табл. 2).

У больных 1-й группы констатировано 100% излечение от урогенитальной инфекции.

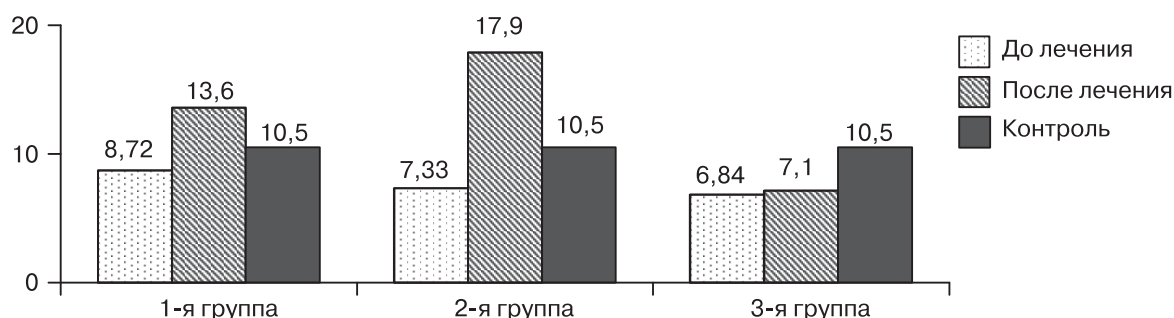


Рис. 2.

Таблица 2

## Механизмы регуляции кровотока в предстательной железе в 1-й группе до и после лечения

| Показатель микроциркуляции         | Здоровые мужчины | До лечения  | После лечения |
|------------------------------------|------------------|-------------|---------------|
| ИЭМ                                | 1,10±0,05        | 1,14±0,04*  | 1,32±0,37*    |
| НТ                                 | 0,74±0,04        | 0,78±0,02*  | 0,80±0,84*    |
| МТ                                 | 0,74±0,03        | 0,87±0,02*  | 0,84±0,11*    |
| ПШ                                 | 1,03±0,03        | 1,10±0,04*  | 1,10±0,11*    |
| Активный механизм микроциркуляции  | 29,19±0,79       | 38,76±1,17* | 42,02±0,82*   |
| Пассивный механизм микроциркуляции | 24,17±1,42       | 19,84±0,72* | 19,3±0,55*    |

СКО = 3,34±0,86). Эти изменения могут свидетельствовать о нарушении соотношения влияния активных и пассивных факторов на звенья микроциркуляторного русла, что приводит к изменению скорости движения и концентрации потока эритроцитов.

При анализе АЧС, достоверно значимых изменений в частоте и амплитуде медленных, быстрых и пульсовых ритмов в предстательной железе до и после лечения не отмечается. Состояние факторов регуляции кровотока предстательной железы свидетельствуют о преобладании

В 1-й группе после проведенного лечения хронического уретропростатита болевой симптом сохранялся у 5 (22,7%) человек, жалобы на нарушение мочеиспускания больные не предъявляли, жалобы на снижение половой функции сохранились у 7 (31,8%) больных.

При анализе ЛДФ-граммы после лечения отмечается снижение перфузии и модуляции кровотока в уретре, повышение тканевой перфузии и снижение модуляции кровотока в предстательной железе.

Таким образом, стандартная терапия в 1-й группе эффективна в отношении эрадикации возбудителя и приводит к клиническому улучшению в 62,4% случаев.

Во 2-й группе, получавшей стандартную терапию и озон трансуретрально, выявлены следующие симптомы хронического уретропростатита до лечения: болевой симптом — у 9 (81,8%) человек, дизурический симптом — у 5 (45,5%) пациентов, жалобы на снижение половой функции — у 6 (54,5%) больных.

При анализе ЛДФ-граммы в уретре после лечения, отмечалось значительное снижение тканевой перфузии и модуляции кровотока уретры:  $M = 16,71 \pm 0,11$  перф. ед.,  $СКО = 2,64$  перф. ед. и рост  $K_v$  до  $15,91 \pm 0,65\%$ . Значительное снижение  $M$  и  $СКО$  свидетельствует об уменьшении объема крови и застойных явлений в венах уретры вследствие проведенной терапии. При исследовании АЧС в уретре после лечения отмечается рост частоты медленных ритмов  $LF = 9,0 \pm 0,84$  Гц (до лечения  $3,66 \pm 0,60$  Гц, в группе сравнения  $4,41 \pm 0,73$  Гц), а также снижение амплитуды медленных ритмов  $LF = 2,20 \pm 0,53$  Гц (до лечения  $5,07 \pm 0,73$  Гц, в группе сравнения  $8,44 \pm 1,53$  Гц). Это свидетельствует об уменьшении спазма сосудов уретры и улучшении состояния микроциркуляторного русла. Достоверно уменьшается и амплитуда быстрых колебаний  $HF = 1,57 \pm 0,03$  Гц (до лечения  $2,40 \pm 0,25$  Гц, в группе сравнения  $3,27 \pm 0,75$  Гц). Снижение этого показателя после лечения доказывает положительное воздействие проведенной терапии на артериальное звено микроциркуляции уретры.

Состояние факторов регуляции кровотока в уретре выявило умеренный рост миогенного и нейrogenного тонуса после лечения. Диагно-

стическое значение миогенного тонуса свидетельствует об улучшении состояния мышечного тонуса прекапилляров, регулирующих приток крови в нутритивное русло.

Так же имеется снижение показателей активного и пассивного механизмов микроциркуляции и некоторое снижение ИЭМ (табл. 3).

После проведения курса стандартной терапии, дополненной трансуретральной озонотерапией, в предстательной железе имелось достоверное увеличение тканевой перфузии:  $M = 17,88 \pm 1,89$  перф. ед., а так же, снижение модуляции кровотока:  $СКО = 1,95 \pm 1,45$  (до лечения  $СКО = 2,35 \pm 0,72$ , в группе сравнения  $СКО = 3,34 \pm 0,86$ ), что расценивалось, как улучшение состояния микрогемодинамики в предстательной железе за счет купирования воспалительных и застойных явлений в паренхиме.

При анализе АЧС отмечается увеличение частоты пульсовых колебаний до  $105,9 \pm 0,85$  Гц (до лечения  $87,8 \pm 0,29$ , в группе сравнения  $55,34 \pm 0,21$ ), что может свидетельствовать об уменьшении спастических явлений в артериолах предстательной железы. Изменений частоты и амплитуды медленных и быстрых колебаний в предстательной железе до и после лечения не отмечалось.

Состояние факторов регуляции микрогемодинамики предстательной железы показывало преобладание активного механизма регуляции кровотока над пассивным и некоторое снижение ИЭМ. После лечения достоверно возрос показатель шунтирования в предстательной железе. Нейrogenный, миогенный тонус до и после лечения существенно не изменились (табл. 4).

У 100% пациентов во 2-й группе, получавших стандартную и трансуретральную озонотерапию, констатировано устранение признаков инфекции.

Таблица 3

Механизмы регуляции кровотока в уретре во 2-й группе до и после лечения

| Показатель микроциркуляции         | Здоровые мужчины | До лечения         | После лечения      |
|------------------------------------|------------------|--------------------|--------------------|
| ИЭМ                                | $1,24 \pm 0,11$  | $1,33 \pm 0,10^*$  | $0,75 \pm 0,02^*$  |
| НТ                                 | $0,77 \pm 0,06$  | $0,72 \pm 0,03^*$  | $1,08 \pm 0,21^*$  |
| МТ                                 | $0,86 \pm 0,11$  | $0,90 \pm 0,03^*$  | $1,21 \pm 0,12^*$  |
| Активный механизм микроциркуляции  | $38,06 \pm 0,71$ | $35,87 \pm 1,74^*$ | $27,57 \pm 0,82^*$ |
| Пассивный механизм микроциркуляции | $22,9 \pm 2,42$  | $27,98 \pm 0,91^*$ | $19,77 \pm 0,25^*$ |

Таблица 4

Механизмы регуляции кровотока в предстательной железе во 2-й группе до и после лечения

| Показатель микроциркуляции         | Здоровые мужчины | До лечения         | После лечения      |
|------------------------------------|------------------|--------------------|--------------------|
| ИЭМ                                | $1,10 \pm 0,05$  | $1,03 \pm 0,11^*$  | $0,98 \pm 0,19^*$  |
| НТ                                 | $0,74 \pm 0,04$  | $0,72 \pm 0,03^*$  | $0,87 \pm 0,11^*$  |
| МТ                                 | $0,74 \pm 0,03$  | $0,83 \pm 0,04^*$  | $1,01 \pm 0,31^*$  |
| ПШ                                 | $1,03 \pm 0,03$  | $1,18 \pm 0,07^*$  | $4,17 \pm 0,06^*$  |
| Активный механизм микроциркуляции  | $29,19 \pm 0,79$ | $36,96 \pm 1,64^*$ | $36,66 \pm 0,92^*$ |
| Пассивный механизм микроциркуляции | $24,17 \pm 1,42$ | $20,83 \pm 1,64^*$ | $14,68 \pm 0,86^*$ |



После проведенного лечения во 2-й группе пациентов с хроническим хламидийным уретропростатом болевой симптом и жалобы на нарушение мочеиспускания не отмечались, жалобы

микроциркуляции до лечения по сравнению с группой здоровых, после лечения изменений этих показателей не отмечалось. МТ, НТ, ИЭМ и ПШ существенно не изменились (табл. 5).

Таблица 5

Механизмы регуляции кровотока уретры в 3-й группе до и после лечения

| Показатели микроциркуляции         | Здоровые мужчины | До лечения   | После лечения |
|------------------------------------|------------------|--------------|---------------|
| ИЭМ                                | 1,24±0,11        | 1,42±0,004*  | 1,42±0,83*    |
| НТ                                 | 0,77±0,06        | 0,70 ± 0,04* | 0,74±0,02*    |
| МТ                                 | 0,86±0,11        | 0,92±0,12*   | 1,05±0,02*    |
| Активный механизм микроциркуляции  | 38,06±0,71       | 35,03±1,49*  | 33,6±0,73*    |
| Пассивный механизм микроциркуляции | 22,9±2,42        | 22,44±1,70*  | 16,28±0,25*   |

на снижение половой функции сохранились у 3 (27,2%) больных. При анализе ЛДФ-граммы после лечения отмечается снижение перфузии и модуляции кровотока в уретре, значительное повышение тканевой перфузии и снижение модуляции кровотока в предстательной железе, рост показателя шунтирования в предстательной железе.

В 3-й группе пациентов, получавших традиционную терапию и озон трансректально, признаки хронического уретропростатита распределились следующим образом: болевой симптом отмечался у 8 (72,7%) человек, дизурический симптом — у 9 (81,8%) пациентов, жалобы на снижение половой функции — у 10 (90,9%) больных.

При анализе ЛДФ-граммы в уретре до лечения имеется некоторое снижение тканевой перфузии и модуляции кровотока: М = 45,09±1,08 перф. ед., СКО = 4,25±1,04 перф. ед. по сравнению со здоровыми (М = 42,4±1,87 перф. ед. и СКО = 6,60±1,09 перф. ед.), а так же снижение К<sub>в</sub> до 10,82±1,51% (в группе сравнения 14,83±0,11%).

После проведенного комплексного лечения, включавшего в себя курс озонотерапии трансректально, имеется небольшое снижение тканевой перфузии и модуляции кровотока уретры: М = 43,23±0,9 перф. ед., СКО = 2,08 перф. ед. и К<sub>в</sub> до 5,08±0,78%. Снижение показателей перфузии и модуляции кровотока свидетельствовало о положительном влиянии проводимой терапии на состояние микроциркуляции в стенке уретры, проявившимся уменьшением воспалительного процесса в уретелии.

При исследовании АЧС в уретре до лечения отмечаются сниженные показатели амплитуды медленных ритмов LF = 6,27±1,63 Гц (в группе сравнения 4,41±0,73 Гц), после терапии амплитуда стала еще ниже 2,17±1,07 Гц. Данные изменения наблюдаются при повышении тонуса сосудов, устранении вазодилатации в уретре и улучшении микроциркуляции.

Состояние факторов регуляции кровотока в уретре показывало снижение показателей активного и пассивного механизмов регуляции

После проведенного лечения в предстательной железе имелось умеренное повышение тканевой перфузии: М до 7,14±1,10 перф. ед., снижение модуляции кровотока: СКО до 0,41±0,58 (до лечения СКО = 2,85±0,30, в группе сравнения СКО = 3,34±0,86), указывающее на улучшение состояния микроциркуляции в предстательной железе. После лечения отмечалось снижение показателей амплитуды медленных ритмов: LF = 0,56±0,79 Гц (до лечения 3,22±0,41 Гц, в группе сравнения — 4,44±1,46 Гц).

Состояние факторов регуляции кровотока предстательной железы выявило преобладание активного механизма микроциркуляции над пассивным. После лечения показатели нейрогенного и миогенного тонуса, показатель шунтирования снизились, что расценивалось как снижение спастических и застойных явлений в железе, уменьшение депонирования крови в сосудах микроциркуляторного русла (табл. 6).

У 100% больных 3-й группе, получавших стандартную и трансректальную озонотерапию, констатировано устранение признаков инфекции. После проведенного лечения в 3-й группе пациентов с хламидийным хроническим уретропростатом болевой симптом не отмечал ни один пациент, жалобы на снижение половой функции сохранились у 1 (9,09%) больного, дизурический симптом сохранялся у 3 (27,2%) больных.

При анализе ЛДФ-граммы после лечения отмечалось снижение перфузии и модуляции кровотока в уретре, умеренное повышение тканевой перфузии и снижение модуляции кровотока и показателя шунтирования в предстательной железе.

Под влиянием проводимой терапии клинические симптомы у всех больных купированы в сроки от 4 недель до 6 недель.

Эллиминация возбудителя имела место в 100% во всех группах, что подтверждалось реакциями ПЦР и ИФА. Наибольший процент больных, отмечавших клиническое улучшение, наблюдается во 2-й группе (72,8%). При сравне-



Таблица 6

## Механизмы регуляции кровотока в предстательной железе в 3-й группе до и после лечения

| Показатель микроциркуляции         | Здоровые мужчины | До лечения  | После лечения |
|------------------------------------|------------------|-------------|---------------|
| ИЭМ                                | 1,10±0,05        | 1,05±0,95*  | 0,59±0,83*    |
| НТ                                 | 0,74±0,04        | 0,66±0,04*  | 0,37±0,02*    |
| МТ                                 | 0,74±0,03        | 0,76±0,10*  | 0,36±0,5*     |
| ПШ                                 | 1,03±0,03        | 1,24±0,07*  | 0,48±0,4*     |
| Активный механизм микроциркуляции  | 29,19±0,79       | 38,43±1,64* | 22,81±0,32*   |
| Пассивный механизм микроциркуляции | 24,17±1,42       | 30,90±1,56* | 12,92±0,8*    |

нии полученных результатов ЛДФ во всех группах после лечения имеется достоверное повышение тканевой перфузии и усиление модуляций кровотока, более выраженное во 2-й группе (см. рис. 1, 2), где кроме стандартной терапии применялась трансуретральная озонотерапия.

После лечения с применением озонотерапии в уретре восстанавливаются имеющиеся нарушения микроциркуляции, достигается элиминация возбудителя, улучшается трофика и регенерация эпителия. В предстательной железе на фоне озонотерапии значительно улучшается состояние микрогемодинамики, уменьшаются явления воспаления.

## ВЫВОДЫ

1. Стандартная терапия у больных с хроническим хламидийным уретропростатитом способствует элиминации возбудителя, устранению явлений воспаления и уменьшению симптомов заболевания, но не влияет на состояние микро-

циркуляции, что было подтверждено в проведенном исследовании методом лазерной доплеровской флоуметрии в уретре и предстательной железе.

2. Клиническая эффективность в группе, получавшей стандартную терапию и озон трансуретрально, составила 72,8% в сравнении с группой, получавшей только стандартную терапию (клиническая эффективность 62,4%). В группе, в которой применялись стандартное лечение и трансректальная озонотерапия, клиническая эффективность составляла 63,8%. Данные ЛДФ-метрии демонстрируют улучшение микроциркуляторных показателей (перфузии и модуляции кровотока), более значимые во 2-й группе, по сравнению с другими группами.

3. Апробированные схемы региональной озонотерапии являются эффективными методами лечения хронического уретропростатита, осложненного хламидийной инфекцией, и могут быть использованы в комплексной терапии больных данной категории.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гранитов В.М. Хламидиозы.— Н.Новгород, 2005.
2. Калинина С.Н., Тиктинский О.Л., Михайличенко В.В. // Урология и нефрология.— 1997, № 1.— С. 37–39.
3. Адаскевич В.П. Инфекции, передаваемые половым путем / Руководство для врачей.— М.: Медицинская книга, 1999.
4. Бажин Ю.А., Бажина Л.В., Барышева М.В. К вопросу о репродуктивных нарушениях у мужчин, больных хламидиозом / Тез. докл. Всеросс. съезда дерматовенерологов.— Казань, 1998.— С. 104–105.
5. Бояринов Г.А. Влияние озонированного раствора на микроциркуляцию и реологические свойства крови при искусственном кровообращении / Озон и методы эфферентной терапии в медицине: Сб. тр. I Всерос. науч.-практ. конф.— Н.Новгород, 1992.— С. 8.
6. Масленников О.В., Конторщикова К.Н. Озонотерапия. Внутренние болезни.— Н.Новгород, 1999.— 55 с.
7. Рилинг З., Фибан Р. Практика озono-кислородной терапии // Информационно-практическое пособие.— Пер. с нем.— 2000.— 152 с.
8. Маккэйб Э. Озон против СПИДа.— Пер. с англ.— 30 с.
9. Рикельми П., Франзини М., Вальденаси Л. Озоно-кислородная терапия.— Пер. с англ.— 1992.— 26 с.
10. Бек Р., Фибан Р. Настольная книга врача-озонотерапевта.— 1990.— 12 с.
11. Васина Т.А., Сидорова И.В. Результаты применения озонированных растворов в клинике // Озон и методы эфферентной терапии в медицине: Сб. тр. I Всерос. науч.-практ. конф.— Н. Новгород, 1992.— С. 54.

Поступила в редакцию 27.06.2006 г.  
Рецензент В.А. Михайлович.

УДК: 547.458:577:57.085

## ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ПЕКТИНА, ЙОДОСОДЕРЖАЩЕЙ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНОЙ ДОБАВКИ И НЕОРГАНИЧЕСКОГО ЙОДА НА ПРОЦЕССЫ СВОБОДНО-РАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ В ЖЕЛТОЧНЫХ ЛИПОПРОТЕИДАХ IN VITRO

*А.Н.Мамцев*

Лаборатория «Пищевые технологии» филиала Московского государственного университета технологий и управления в г. Мелеузе, Республика Башкортостан

## STUDY OF PECTIN, IODINE CONTAINING BIOLOGICALLY ACTIVE ADDITIVE AND INORGANIC IODINE INFLUENCE ON THE PROCESSES OF FREE-RADICAL OXIDATION IN VITELLINE LIPOPROTEINS IN VITRO

*A.N.Mamtsev*

Laboratory «Food Technologies» Branch of Moscow State University of Technologies and Management in Meleuz, Republic of Bashkortostan

© А.Н.Мамцев, 2007 г.

Изучены антиоксидантные свойства йодосодержащей биологической активной добавки и входящих в ее состав ингредиентов — пектина, йодида калия. Методом хемилюминесцентного анализа выявлено, что пектин и йод-пектиновые соединения в регламентированной среднесуточной дозе проявляют антиокислительную активность в модельной тест-системе, содержащей липопротеиновые комплексы.

The antioxidant properties of iodine containing biologically active additive and ingredients of its formula — pectin, potassium iodide — were examined. The method of chemoluminescent analysis proved that pectin and iodine-pectin compounds in prescribed average daily dose had antioxidation activity in modeled test-system containing lipoprotein complexes.

### ВВЕДЕНИЕ

Известно, что многие физиологические и метаболические процессы в организме сопровождаются образованием активных частиц — свободных радикалов. Наиболее часто свободные радикалы образуются при одноэлектронном восстановлении кислорода (так называемые активные формы кислорода — АФК) и при перекисном окислении липидов (ПОЛ). Их содержание в организме поддерживается на постоянном уровне, который регулируется разнообразными физико-химическими механизмами [1, 2]. Увеличение содержания свободных радикалов в биологическом материале ведет к развитию многих заболеваний. Для профилактики и коррекции нарушения свободно-радикального окисления и связанных с этим процессом патологических состояний все шире начинают использовать антиоксиданты, в том числе и пищевые добавки, способные регулировать скорость окисления.

Биоантиоксидантами называют вещества, которые тормозят процессы свободно-радикального окисления в простых модельных системах, имитирующих наиболее распространенные ре-

акции свободно-радикального окисления, сохраняющие эту способность при введении в организм. Перспективным методом определения скорости свободно-радикального окисления является регистрация хемилюминесценции (ХЛ) — свечения, возникающего при взаимодействии свободных радикалов [3].

В данной работе была проведена оценка влияния пектина, йодосодержащей биологически активной добавки (БАД) и препаратов неорганического йода на процессы свободно-радикального перекисного окисления липидов (ПОЛ) в желточных липопротеидах. БАД представляет собой соединение неорганические формы йода, в частности калия йодида, с органической матрицей — полисахаридом растительного генеза, пектином [6].

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Липиды получали из куриного желтка, содержащего липопротеиновые комплексы, сходные с липидами крови [5]. Желток смешивали с фосфатным буфером в соотношении 1 : 5, гомогенизировали, доводили содержание белка до 1 мг на мл дальнейшим разведением (в среднем 25 мл полу-

ченного гомогената на 1 л буфера). Отбирали 20 мл, ПОЛ инициировали добавлением 1 мл 50 мМ раствора сернокислого железа при постоянном перемешивании. Происходило окисление ненасыщенных жирных кислот, входящих в состав липидов, и развивалась хемилюминесценция (ХЛ), по интенсивности которой судили о процессах ПОЛ.

ХЛ измеряли прибором ХЛМ-003, изготовленным в Межвузовской лаборатории технических систем медико-биологических исследований, включенным в регистр оборудования медицинской промышленности России [6]. Проверку стабильности работы установки проводили перед каждым измерением по излучению вторичного эталона СФХМ-1 (ГОСТ 9411-81). Интенсивность свечения эталона составляла  $5,1 \times 10^5$  квантов в 1 секунду. Для удобства эта величина была принята за одну относительную единицу. Регистрировали спонтанное свечение и светосумму ХЛ за 10 мин измерения, величину быстрой вспышки в момент введения солей железа и максимальную амплитуду свечения. Во время исследования температура образца поддерживалась  $37^\circ\text{C}$ .

Исследуемые препараты добавляли к желточным липопротеидам в концентрациях, соответствующих регламентированной дозе, а так же в 10 раз меньшей и, наоборот, в 10 раз ее превышающей для выявления дозозависимого эффекта.

Результаты экспериментов на модельных системах определяли по степени изменения светосуммы ХЛ в присутствии исследуемых препаратов и пересчитывали в процентах от контроля по формуле:

$$\frac{[100 - (SXX_{\text{контроль}} - SXX_{\text{спрепаратом}})]}{SXX_{\text{контроль}}} \times 100\%$$

Статистическую обработку проводили с помощью пакета Statistica Windos Excel. Гипотезы

о средних значениях проверяли с помощью t-критерия Стьюдента.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На рисунке представлена запись ХЛ липидов, выделенных из куриного желтка. Добавление солей железа в системы, содержащие липиды, инициирует процессы перекисного окисления ненасыщенных жирных кислот. При этом возникает быстрая вспышка, далее следует небольшой латентный период, переходящий в медленную вспышку. Амплитуда быстрой вспышки зависит от содержания гидроперекисей липидов. Длительность латентного периода свечения характеризует антиокислительную активность, а величина светосуммы ХЛ определяет способность липидов подвергаться окислению. Добавление антиоксидантов, в частности мексидола, взятого в качестве эталона, дозозависимо угнетало ХЛ систем, содержащих липиды.

В табл. 1 представлены средние значения показателей ХЛ. Из приведенных данных видно, что пектин снижает светосумму и максимальную амплитуду ХЛ желточных липопротеидов и, следовательно, обладает антиокислительным действием в данной модельной системе.

Изменения спонтанного свечения и амплитуды быстрой вспышки оказались не достоверны, возможно, в связи с их низкими значениями.

БАД в регламентированной дозе снижает светосумму и максимальную амплитуду ХЛ желточных липопротеидов и, следовательно, обладает антиокислительным действием в данной модельной системе (см. табл. 1).

Соли йода в указанных дозах статически достоверно на показатели желточных липопротеидов не влияют.

Таблица 1

**Показатели хемилюминесценции желточных липопротеинов при добавлении пектина, биологически активной добавки и солей йода**

| Условия опыта | Количество добавки | Показатели хемилюминесценции (отн. ед) |                     |                   |                            |
|---------------|--------------------|----------------------------------------|---------------------|-------------------|----------------------------|
|               |                    | светосумма                             | спонтанное свечение | амплитуда вспышки | максимальная интенсивность |
| Контроль      |                    | 320,95±6,66                            | 1,8±0,19            | 3,55±0,18         | 51,65±0,69                 |
| Пектин        | 0,005 мг           | 294,02±5,46*                           | 3,16±0,64           | 4,9±0,48          | 45,6±0,79*                 |
|               | 0,05 мг            | 279,41±5,11*                           | 1,85±0,14           | 4,15±2,94         | 44,8±0,65*                 |
|               | 0,5 мг             | 304,93±4,5                             | 1,83±0,13           | 4,39±0,08         | 46,7±0,06*                 |
| БАД           | 0,0015 мг          | 329,3±4,22                             | 2,6±0,22            | 4,42±0,11         | 50,66±0,5                  |
|               | 0,015 мг           | 266,12±4,2*                            | 1,89±0,13           | 3,96±0,1          | 45,15±0,51*                |
|               | 0,15 мг            | 280,12±4,67*                           | 4,69±1,29           | 6,21±1,18         | 46,57±0,63*                |
| Соли йода     | 0,0015 мкг         | 323,96±4,12                            | 3,8±0,7             | 5,28±0,5          | 50,63±0,6                  |
|               | 0,015 мг           | 303,71±7,33                            | 1,71±0,16           | 3,62±0,1          | 48,33±1,07                 |
|               | 0,15 мг            | 313,29±5,19                            | 2,66±0,12           | 4,27±0,09         | 48,28±0,72*                |

Примечание. Здесь и в табл. 2. Приведены средние значения 15 измерений. \* —  $p < 0,01$ .

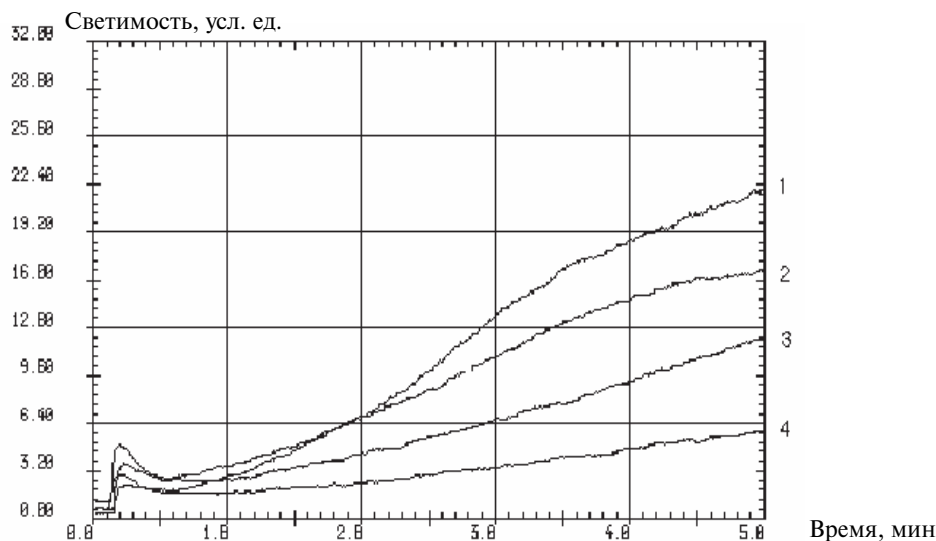


Рисунок. Хемилюминесценция системы желточных липопропротеидов: контроль (1), в присутствии стандартного антиоксиданта — мексидола в концентрации 0,0025 мг/мл (2), 0,1 мг/мл (3) и 0,25 мг/мл (4).

Таблица 2

Сравнительные значения антиокислительной активности исследованных препаратов в регламентируемой дозе

| Показатели                  | Исследованные препараты в регламентируемой дозе |            |            |           |
|-----------------------------|-------------------------------------------------|------------|------------|-----------|
|                             | контроль                                        | пектин     | БАД        | соли йода |
| Доза препарата              | —                                               | 0,05 мг    | 0,015 мкг  | 0,015 мкг |
| Светосумма ХЛ               | 320,9±6,6                                       | 279,4±5,1* | 266,1±4,2* | 303,7±7,3 |
| АОА в процентах от контроля | 100                                             | 87,1±2,4*  | 82,9±1,5*  | 94,6±7,8  |
| Степень подавления ХЛ       | —                                               | На 12,9%*  | На 17,1%*  | На 5,4%   |

В табл. 2 представлены средние значения антиокислительной активности исследованных препаратов в регламентируемой дозе в желточных липопропротеидах, в процентах от контроля (контроль взят за 100%).

Как видно из данных табл. 2, в наибольшей степени в регламентируемой дозе подавляет ХЛ желточных липопропротеидов БАД, содержащая йод в органически связанной форме, на 17,1%. Пектин снижает светосумму ХЛ липидов, связанную с перекисным окислением на 12,9%, при этом его концентрация выше (0,015 мкг и 0,05 мг соответственно).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, пектин проявляет свои биоантиоксидантные свойства в модельной системе, ингибируя процессы цепного перекисного свободнорадикального окисления липопропротеидов. БАД, где йод органически связан с пектином, также проявляет антиокислительную активность. Пектин, используемый как стабилизатор неорганических форм йода, придает антиокислительные свойства рассматриваемого йодосодержащего органоминерального комплекса.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Колпикова О.С., Фархутдинов Р.Р., Магжанов Р.В. Влияние некоторых препаратов, используемых в лечении цереброваскулярных расстройств, на процессы свободнорадикального окисления в модельных системах // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2002. — Т. 102, № 8. — С. 22–25.
2. Абрамова Ж.И., Оксенгендлер Г.И. Человек и противокислительные вещества. — Л.: Наука, 1985. — С. 34–36.
3. Пат. RU 2265377 C1 A 23 L 1/30, 1/304. Биологически активная добавка к пище для профилактики йодной недостаточности и способ ее получения / Мамцев А.Н., Бондарева И.А., Козлов В.Н., Камилов Ф.Х. и др. — Заявл. 20.07.04. Опубл. 10.12.05. // Бюл. изобрет. — 2005. — № 34.
4. Клебанов Г.И., Бабенкова И.В., Теселкин Ю.О., Комаров О.С. и др. Оценка антиокислительной активности плазмы крови с применением желточных липопропротеидов // Лаб. дело. — 1988. — № 5. — С. 59–62.
5. Фархутдинов Р.Р., Тевдорадзе С.И. Методики исследования хемилюминесценции биологического материала на хемилюминомере ХЛ-003 / Методы оценки антиоксидантной активности биологически активных веществ лечебного и профилактического назначения: Сб. докл. / Под общей ред. Е.Б.Бурлаковой. — М.: РУДН, 2005. — С. 147–154.

УДК 616.61-002.3:616.615-002:616-08

## ПРИМЕНЕНИЕ СОРБЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ ГНОЙНОГО ПИЕЛОНЕФРИТА И ПАРАНЕФРИТА

*К.М.Арбулиев, М.Г.Арбулиев, М.Г.Магомедов, С.Абдулатипова*  
Дагестанская государственная медицинская академия, г. Махачкала

## APPLICATION OF SORPTIONAL METHODS IN TREATMENT OF DIFFERENT FORMS OF PURULENT PYELONEPHRITIS AND PARANEPHRITIS

*K.M.Arbuliev, M.G.Arbuliev, M.G.Magomedov, S.Abdulatifova*  
Dagestan State Medical Academy, Makhachkala

© Коллектив авторов, 2007 г.

Под наблюдением находилось 40 больных с различными формами гнойного пиелонефрита и с паранефритом. В основной группе больных (20 пациентов) традиционное лечение дополнялось применением в послеоперационном периоде сорбентов, вводимых в раневую полость. Контрольной группе (20 больных) проводилась традиционная терапия. Применение сорбционных технологий сопровождалось тенденцией к снижению летальности (2,17% — у больных основной группы и 4% — в контрольной группе), а также сокращением продолжительности пребывания больных в стационаре. Процент нефрэктомии у больных основной группы был существенно ниже (5%) по сравнению с контрольной группой (12%).

40 patients with different forms of purulent pyelonephritis and paranephritis have been followed up. In 20 patients the traditional treatment was complemented by use of sorbents added in the wound in post-operative period. The second group (20 patients) received traditional therapy. Application of sorptional methods led to a tendency in decreased mortality (2.17% vs. 4% in control group), as well as reduction in hospital stay. Rate of nephrectomy in the first group was significantly lower (5% vs. 12%) than in the second group.

### ВВЕДЕНИЕ

Пиелонефрит является одним из широко распространенных и тяжелых заболеваний в урологии. Он сопровождается выраженной интоксикацией организма и часто возникающим септическим шоком при котором смертность достигает 60–92% [1, 2]. Частота проведения нефрэктомии при гнойном пиелонефрите достигает 25–50%, а послеоперационная летальность составляет 18,9–28,7% [3, 4]. Внедрение в практику эфферентных методов детоксикации организма — плазмсорбции, плазмфереза, гемосорбции и лазеротерапии — открывает новые возможности в лечении гнойных форм пиелонефрита [2, 5, 6].

При лечении ряда гнойных заболеваний: перитонита, абсцессов легких, печени широко применяется внутриполостная сорбция. При этом используются сорбенты, применяемые при лечении инфицированных ран мягких тканей, вскрытых абсцессов и флегмон для поверхностной аппликационной сорбционной детоксикации [7–14]. Из них наиболее широко используются гранулированные углеродные гемо-

сорбенты типа СКН, СУГС, Симплекс; углеволокнистые материалы «Днепр», «Ваулен»; кремнийорганические сорбенты метилсилоксана (ПМС), силиконы (Аэросил-А-300), магнитоуправляемые сорбенты на керамической основе и другие [7, 8].

Данный метод позволяет удалить из раны продукты аутолиза, микробные клетки и бактериальные токсины. При непосредственном контакте сорбента с раневой поверхностью количество микроорганизмов в ране снижается в среднем в 100–1000 раз по сравнению с применением традиционных перевязочных материалов. Экспериментальные данные показали, что местное применение сорбентов позволяет предотвратить генерализацию раневой инфекции и в два раза увеличить выживаемость животных [11].

В урологии традиционные дренажи (хлорвиниловые трубки, марлевые тампоны), эффективность которых не всегда является адекватной, могут быть дополнены местным применением сорбентов, способных значительно улучшить результаты оперативного лечения при апостематозном пиелонефрите, карбункуле и абсцессе почки, паранефрите.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

При гнойном пиелонефрите, паранефрите для дренирования применены дренажи — колонки с активированным углем, являющиеся, по определению Ю.М.Лопухина, видоизмененным вариантом контактной сорбции.

Дренажи-колонки изготавливаются с использованием капроновой сетки (диаметр ячеек 2,5–4 мм) длиной 15–20 см и диаметром 2–2,5 см с введенной в середину перфорированной хлорвиниловой трубкой. Колонка заполняется активированным углем «Симплекс», концы завязываются (рис. 1).

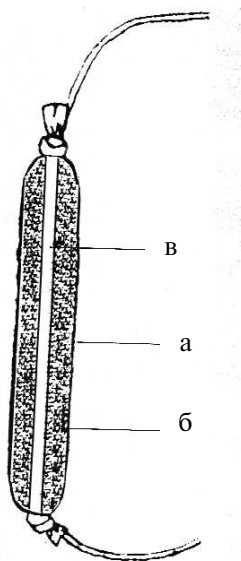


Рис. 1. Дренаж-колонка: а — капроновая сетка, б — хлорвиниловая трубка; в — угольные гранулы.

Объем дренажа-колонки составляет 50–60 см<sup>3</sup>. Устройство стерилизуется в автоклаве в течение 20 мин.

Эффективность дренажей-колонок была подтверждена экспериментально. Для этого стерильные флаконы емкостью 120 мл заполняли тест-культурой, разведенной стерильным изотоническим раствором натрия хлорида (в 1 мл содержалось  $5,6 \times 10^7$  КОЕ/мл *E. coli* и  $6,0 \times 10^8$  КОЕ/мл *St. aureus*). В емкость с тест-культурой устанавливали дренаж-колонку с активированным углем, другой конец колонки опускали в пустую стерильную емкость. Для сравнения аналогичным образом использовали отдельно-взятую хлорвиниловую трубку. Каждый из данных экспериментов повторялся 30 раз.

Оценку результатов исследования проводили с использованием метода серийных разведений на агаризованных питательных средах и экспресс-анализатора «Бак-трак 4300».

Клиническую часть исследования составили данные 40 больных, которым проводилось хи-

рургическое лечение по поводу абсцесса, карбункула почек, апостематозного пиелонефрита и (или) паранефрита.

1-я группа (основная) была представлена 20 больными, у которых, наряду с традиционным лечением, дополнительно в послеоперационном периоде применялись дренажи-колонки с активированным углем.

2-я группа (контрольная) состояла из 20 пациентов, получавших традиционное лечение.

Перед наложением швов, наряду с обычными хлорвиниловыми дренажами, в операционную рану дополнительно помещали один или два дренажа-колонки с обязательным их контактом с апостемами, иссеченным карбункулом или полостью абсцесса декапсулированной почки. После вскрытия паранефрита дренажи устанавливали в гнойную полость в паранефральной клетчатке. Возможное расположение дренажей-колонок показано на рис. 2–5.

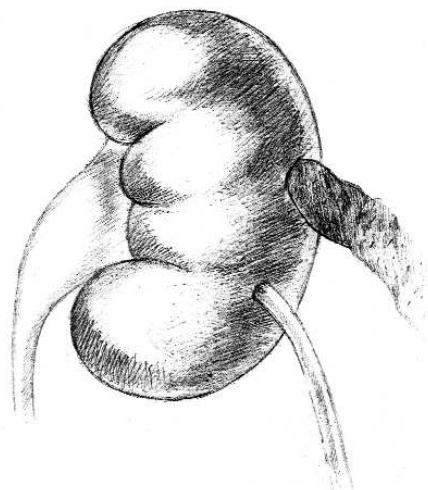


Рис. 2. Дренаж-колонка введена в полость лоханки почки, наряду с ранее установленной нефростомой.

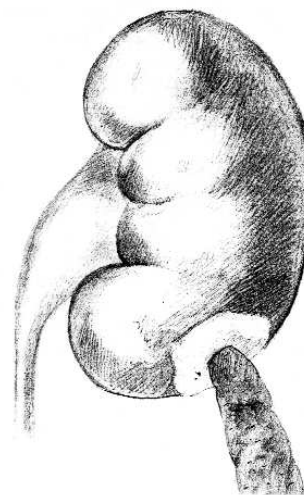


Рис. 3. Дренаж-колонка введена в полость абсцесса почки после его вскрытия.



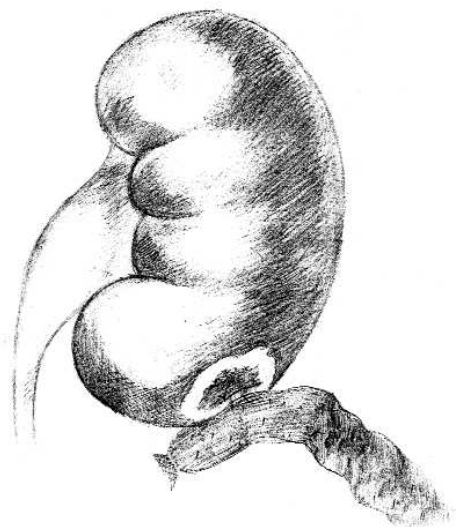


Рис. 4. Дренаж-колонка установлена около рассечённого карбункула почки.

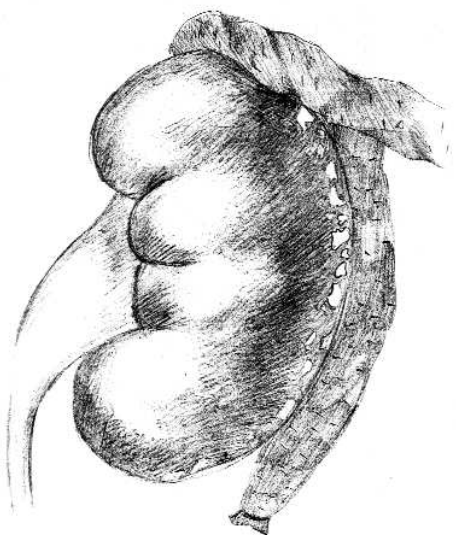


Рис. 5. Дренажи-колонки после декапсуляции почки установлены в местах наибольшего числа апостем.

При вторичном (обструктивном) гнойном пиелонефрите, наряду с установкой нефростомы, в лоханку вводилась перфорированная трубка дренажа-колонки для активной аспирации. Срок установки дренажей-колонок определялся сохранением адсорбирующего действия угля и составлял 1–2-е суток.

После установки дренажей-колонок через всю толщину мышц, подкожной жировой клетчатки и кожи проводились синтетические нерассасывающиеся мононити, с помощью которых края раны плотно сближались. Через сутки после операции, распуская нити провизорных швов, раскрывали рану и удаляли дренажи-колонки, насыщенные раневым отделяемым. Дренажи-колонки заменялись новыми.

Динамика течения воспалительного процесса оценивалась на основании целого ряда данных, включающих в себя общеклинические и биохимические исследования, показатели температуры тела, лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ), уровня молекул средней молекулярной массы в плазме крови, и определяемых при поступлении, на 7-е и 14-е сутки послеоперационного периода.

Статистический анализ проводился методом дисперсионного анализа сравнения двух групп. Оценка значимости различий осуществлялась на основании критерия Стьюдента. Данные в тексте и таблицах представлены в форме средних значений и стандартных отклонений ( $M \pm m$ ).

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В эксперименте при прохождении раствора тест-культуры через колонку с активированным углем в 1 г активированного угля определялось  $5,6 \times 10^7$  КОЕ/мл *E. coli* и  $6,0 \times 10^8$  КОЕ/мл *St. aureus*. Таким образом, количество микробов в емкости с тест-культурой и в дренаже-колонке становилось одинаковым. Через 2 часа свободного раствора в первой ёмкости не оставалось, во второй емкости по хлорвиниловой трубке дренажа-колонки в среднем поступало 40 мл раствора, что свидетельствовало об адсорбции 80 мл раствора тест-культуры.

Аналогичные эксперименты, проведенные с хлорвиниловой трубкой, показали отсутствие активного поступления раствора во вторую ёмкость.

Свойства угольного дренажа определяются большой площадью поверхности микропор (капилляров) угольных гранул, обладающих большой адсорбционной способностью [6, 7].

После проведенных исследований *in vitro*, дренажи-колонки были применены в клинике у больных с гнойным пиелонефритом. Исходно исследуемые критерии больных существенно не отличались друг от друга. Так первоначально средний уровень содержания молекул средней молекулярной массы в плазме венозной крови у больных с гнойным пиелонефритом составил в основной группе —  $0,43 \pm 0,12$  усл. ед., в контрольной —  $0,42 \pm 0,10$  усл. ед. ( $p > 0,05$ ), что превышало нормальные показатели ( $0,12 \pm 0,21$  усл. ед.) почти в 4 раза. Среднее значение исходного уровня ЛИИ составило в основной группе —  $5,7 \pm 0,2\%$ , в контрольной —  $5,8 \pm 0,7\%$  ( $p > 0,05$ ), превысив нормальные показатели в 3 раза (таблица).

На 1-е сутки после операции в основной группе объем удаленного экссудата в несколько раз превысил аналогичный показатель в контрольной группе. Соответственно, у больных основной группы быстрее происходило очищение



Таблица

Сравнительный анализ показателей интоксикации у больных с гнойным пиелонефритом ( $M \pm m$ )

| Показатели                                                                   |                 | Основная группа | Контрольная группа | p      |
|------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------|--------------------|--------|
| Уровень молекул средней молекулярной массы в плазме венозной крови, усл. ед. | при поступлении | 0,43±0,12       | 0,42±0,10          | > 0,05 |
|                                                                              | 7-й день        | 0,22±0,04       | 0,42±0,10          | < 0,05 |
|                                                                              | 14-й день       | 0,12±0,06       | 0,30±0,06          | < 0,05 |
| Лейкоцитарный индекс интоксикации, %                                         | при поступлении | 5,7±0,2         | 5,8±0,7            | > 0,05 |
|                                                                              | 7-й день        | 5,2±0,4         | 5,4±0,8            | > 0,05 |
|                                                                              | 14-й день       | 3,4±0,4         | 4,4±0,6            | < 0,05 |
| СОЭ, мм/ч                                                                    | при поступлении | 48,3±2,9        | 46,4±2,6           | > 0,05 |
|                                                                              | 7-й день        | 31,2±2,6        | 38,4±3,1           | < 0,05 |
|                                                                              | 14-й день       | 25,3±0,3        | 28,2±2,0           | < 0,05 |

гношной полости и снижение интоксикации, в более короткие сроки наступала нормализация температуры тела.

Как видно из таблицы, у больных основной группы отмечено снижение содержания молекул средней молекулярной массы в плазме венозной крови к 7-м суткам на 48,8% (у больных контрольной группы — изменения данного показателя не наблюдалась) ( $p < 0,05$ ). На 14-е сутки содержание молекул средней молекулярной массы в основной группе снизилось на 72%, а в контрольной группе данные изменения составили только 28,5% ( $p < 0,05$ ).

На 7-е сутки у пациентов обеих групп была отмечена тенденция к уменьшению лейкоцитарного индекса интоксикации (на 8,8% в основной группе и на 6,9% в контрольной группе) ( $p > 0,05$ ). К 14-м суткам у больных основной группы было отмечено значительное снижение ЛИИ (на 40,3%). В контрольной группе на 14-е сутки данный показатель уменьшился в меньшей степени (на 18,5%) ( $p < 0,05$ ).

Аналогично изменялся показатель скорости оседания эритроцитов.

Исследование сорбента использованных дренажей-колонок показало, что адсорбции подвергаются все составляющие раневого отделяемого: микроорганизмы, экссудат, кровь, продукты аутолиза.

При цитологических исследованиях на 3-е сутки было отмечено уменьшение выраженности воспаления и активация процессов очищения и регенерации раны: наблюдалось уменьшение количества нейтрофилов и появление большого количества макрофагов. К 7-м суткам в раневом отделяемом больных основной группы выявлялись лишь единичные нейтрофилы. В контрольной группе на 7-е сутки сохранялась воспалительная фаза течения раневого процесса — при цитологическом исследовании определялось большое количество нейтрофилов.

При изучении микрофлоры больных основной группы к 7-м суткам после операции выявлено снижение количества микробных тел с  $10^{10}$  в 1 мл раневого отделяемого до  $10^1$ – $10^2$  в 1 мл. Количе-

ство микробных тел в раневом отделяемом больных контрольной группы к 7-м суткам уменьшилось с  $10^{10}$  в 1 мл лишь до  $10^4$ – $10^5$  в 1 мл.

На 7-й день у больных основной группы значительно уменьшились лейкоцитурия и бактериурия (в контрольной группе аналогичный эффект наблюдался на 14-й день), улучшилось функциональное состояние почек: достоверно повысился клиренс эндогенного креатинина (в основной группе  $86,7 \pm 4,8$  мл/мин, в контрольной —  $66,3 \pm 3,9$  мл/мин ( $p < 0,05$ )), уменьшилось содержание мочевины в сыворотке крови (соответственно до 5,3 мкмоль/л и до 12,0 мкмоль/л ( $p < 0,05$ )).

Применение дренажей-колонок у больных с гнойным пиелонефритом (или с паранефритом) способствовало более раннему наступлению нормализации общего состояния. У больных 1-й группы срок пребывания в стационаре сократился на 4–5 дней. Нефрэктомии и послеоперационная летальность у больных основной группы составили 5% и 2%, а у больных контрольной группы — 12% и 4%, соответственно.

Преимущество дренажей-колонок демонстрируют следующие клинические примеры.

*Больная Б., 46 лет.* При обследовании установлен диагноз: «Мочекаменная болезнь. Камень нижней трети левого мочеточника. Острый левосторонний пиелонефрит. Абсцесс левой почки». Было проведено оперативное лечение: люмботомия слева и ревизия забрюшинного пространства. При ревизии в среднем сегменте левой почки определялся абсцесс размером  $4 \times 3 \times 3$  см. Произведены резекция свободной капсулы абсцесса, нефростомия и декапсуляция почки. При этом было получено около 100 мл гноя белого цвета. В полость абсцесса установлен дренаж-колونка. В 1 мл гноя, полученного из абсцесса, было выявлено  $6,0 \times 10^8$  КОЕ/мл *E. coli* и  $5,0 \times 10^6$  КОЕ/мл *Staph. epidermidis*. Через сутки после смены дренажа-колонки при исследовании сорбента в 1 см<sup>3</sup> было выявлено  $6,0 \times 10^{10}$  КОЕ/мл *E. coli* и  $5,0 \times 10^9$  КОЕ/мл *Staph. epidermidis*, что превышало аналогичные показатели в гное, полученном при операции, и свидетельствовало об эффективности работы дренажа-колонки. В те-

чение суток по хлорвиниловой трубке дренажа-колоники выделено 50,0 мл.

Тенденция к снижению количества патогенной микрофлоры определялась на 3-е сутки, а значимый эффект наблюдался к 7-м суткам после операции. На 7-е сутки микробиологическое исследование отделяемого выявило снижение количества микробных тел *E. coli* с  $6,0 \times 10^8$  КОЕ/мл (исходное значение) до 101–102 КОЕ/мл. На 7-е сутки также наблюдалось уменьшение количества нейтрофилов и макрофагов при цитологическом исследовании отделяемого из раны.

*Больной А., 42 года.* При обследовании диагностирован «Острый первичный пиелонефрит. Абсцесс правой почки». Операция выполнена через 2 часа после поступления в клинику. Оперативное вмешательство заключалось в ревизии забрюшинного пространства, резекции свободной капсулы абсцесса, нефростомии, декапсуляции правой почки. При этом выделено 120 мл гноя. Полость абсцесса была дренирована хлорвиниловой трубкой. В забрюшинное пространство также был установлен хлорвиниловый дренаж. Наложены швы на рану. При микробиологическом исследовании в 1 мл гноя, полученного при операции, было выявлено  $5,0 \times 10^7$  КОЕ/мл *E. coli* и  $5,0 \times 10^6$  КОЕ/мл *Klebsiella*. Выделение гноя по установленным дренажам продолжалось в течение 4 дней.

В 1 мл гнойного отделяемого, поступившего из хлорвиниловой трубки было выявлено такое же коли-

чество микроорганизмов, как и в 1 мл гноя из полости абсцесса. Общее состояние больного длительное время оставалось тяжелым: в течение первых 3 суток сохранялся лейкоцитоз превышающий  $11,0 \times 10^9$ /л. Только на 7-е сутки количество лейкоцитов крови снизилось до  $7,6 \times 10^9$ /л. Лейкоцитурия (свыше 40 лейкоцитов в поле зрения) наблюдалась в течение 10 дней, с последующим снижением до 22 лейкоцитов в поле зрения к 14 дню. Содержание молекул средней молекулярной массы в плазме венозной крови до операции было 0,42 у. е. и снизилось на 14-й день до 0,30 у. е. Лейкоцитарный индекс интоксикации до операции был 5,8%, на 14-й день он снизился до 4,4%. Сохранение интоксикации в течение 7 суток свидетельствовало о неадекватном дренировании полости абсцесса и забрюшинного пространства.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенные экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о высокой эффективности дренажей-колонок по сравнению с обычными дренажами. Применение дренажей-колонок способствует очищению гнойной полости, уменьшению риска развития генерализации инфекции и снижению интоксикации, что позволяет рекомендовать дренажи-колоники для применения у больных с паранефритом и различными формами гнойного пиелонефрита.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Пытель Ю.А., Золотарев И.И.* Неотложная урология. — М.: Медицина, 1988. — 188 с.
2. *Лопаткин Н.А.* Руководство по урологии: В 3 т. — М.: Медицина, 1998. — Т. 2. — С. 210.
3. *Шалашов В.Н.* Неотложная диагностика и лечение острого пиелонефрита с использованием лазерного облучения крови: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Челябинск, 1995. — 22 с.
4. *Астахов Ю.И.* Плазмаферез в комплексном лечении пиелонефрита, осложненного уросепсисом и гнойной интоксикацией: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Барнаул, 1993. — 24 с.
5. *Лопухин Ю.М., Молоденков М.Н.* Гемосорбция. — М.: Медицина, 1978.
6. *Лопаткин Н.А., Даренков А.Ф., Данилков Н.П.* Применение гемосорбции в урологии // 3 Всесоюз. съезд урологов. — Минск, 1984. — С. 377–378.
7. *Николаев В.Г., Михаловский С.В., Гурина Н.М.* Современные энтеросорбенты и механизмы их действия // Эфферентная терапия. — 2005. — Т. 11, № 4. — С. 3–17.
8. *Бондарчук О.И., Сандр С.В.* Вульнеросорбция полисорбом. Профилактика и лечение гнойно-воспалительных осложнений в экстренной абдоминальной хирургии // Пленум «Инфекция в хирургии». — Витебск, 1992. — С. 98.
9. *Шеянов С.Д., Шашков Б.В., Цыбуляк Г.Н.* Эндотоксикоз при тяжелой механической травме и сорбционные методы его лечения // Вестн. хир. — 1989. — Т. 142, № 5. — С. 61–63.
10. *Ерецкая Е.В., Вовяко С.И., Ульянов В.Ю.* Влияние аппликационно-сорбционной терапии на активность некоторых ферментов и ингибитора калликреин-кининовой системы в динамике травматической травматической болезни // Клин. хир. — 1989. — № 4. — С. 32–34.
11. *Терновой К.С., Земинов В.С., Колесников К.Б., Машков О.А.* Сорбционная детоксикация в хирургической клинике. — Кишинев: Штинца, 1985. — 279 с.
12. *Коцадзе М.А., Исакова Т.И., Мирошниченко А.Г.* Применение полифепана при лечении гнойных ран // Вестн. хир. — 1989. — № 8. — С. 42–45.
13. *Коцадзе М.А., Мирошниченко А.Г., Изотова О.Г., Зрячих А.Х и др.* Внутриволостная сорбция в лечении гнойно-некротического панкреатита // Эфферентная терапия. — 1995. — Т. 1, № 2. — С. 34–40.
14. *Кулаков В.И., Селезнева Н.Д., Краснопольский В.И.* Оперативная гинекология. — М.: Медицина, 1990.

Поступила в редакцию 31.10.2006 г.  
Рецензент: *А.В.Печерский.*

УДК 615-246, 616-65

## ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ОЧАГОВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ

*Н.М.Даминова, К.М.Курбонов, Н.Д.Мухиддинов*

Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни-Сино, Таджикистан

## INTENSIVE TREATMENT OF HEPATIC INSUFFICIENCY IN SURGICAL TREATMENT OF FOCAL DISEASES OF THE LIVER

*N.M.Daminova, K.M.Kurbonov, N.D.Muhiddinov*

Tajik State Medical University named after Abuali ibn Sino, Tajikistan

© Н.М.Даминова, К.М.Курбонов, Н.Д.Мухиддинов, 2007 г.

В работе проанализированы результаты хирургического лечения 840 больных с очаговыми заболеваниями печени. В послеоперационном периоде у 45 больных развилась острая печеночная недостаточность. Мерой профилактики данного осложнения считают раннюю диагностику и лечение скрытой печеночной недостаточности с применением современных антигипоксических препаратов и выполнение органосберегающих малотравматичных оперативных вмешательств.

We have analyzed the results of surgical treatment of 840 patients with focal diseases of the liver. 45 patients developed the acute hepatic insufficiency in postoperative period. Earlier diagnosis and treatment of non-manifested hepatic insufficiency with application of modern antihypoxic medicines and performing of organ preserving minimal injury operations are the key of the prevention of this complication.

### ВВЕДЕНИЕ

В последние годы широкое распространение в Центрально-Азиатском регионе имеют очаговые заболевания печени (ОЗП). Основным методом лечения ОЗП остается хирургический метод. Вместе с тем, высокая госпитальная летальность при хирургическом лечении ОЗП достигающая 3,2–26,8% по данным ведущих гепатохирургов России и значительное количество послеоперационных осложнений (13–80%) делают проблему хирургического лечения ОЗП весьма актуальным [1–4].

Среди осложнений раннего послеоперационного периода оперативных вмешательств на печени ведущее место отводится послеоперационной печеночной недостаточности [1–5]. Несмотря на совершенствования хирургических методов лечения ОЗП, число больных с послеоперационной печеночной недостаточностью не уменьшается, а увеличивается, летальность достигает 60–90% [6, 7].

Следует при этом отметить, что поражение паренхимы печени очаговым процессом на значительном ее протяжении приводит к дефициту функционирующих гепатоцитов в дооперационном периоде, что вследствие адаптации организма к создавшимся условиям долгое время не проявляется какими-либо клинико-лабораторными изменениями. Лишь после выполнении тяжелых травматичных оперативных вмешательств, сопровождающихся тяжелыми геморрагиями и удалением значительной части функциониру-

ющей печеночной паренхимы, нередко в раннем послеоперационном периоде развивается острая послеоперационная печеночная недостаточность приводящая к высокой послеоперационной летальности [1, 6, 7].

Цель исследования — ранняя диагностика, профилактика и лечение печеночной недостаточности при хирургическом лечении ОЗП.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В основу данного исследования положены результаты комплексного обследования и лечения 840 больных с ОЗП, которые находились на лечение в клинике с 1986 по 2006 гг. Мужчин было 580 (69%), женщин — 260 (31%). Возраст больных — от 18 лет до 74 лет. Из 840 больных, 680 (80,9%) оперированы однократно, а 160 больных (19%) подвергнуты многократным оперативным вмешательствам при развитии послеоперационных осложнений.

Характер первично выполненных оперативных вмешательств приведен в табл. 1.

Для диагностики ОЗП применяли клинико-лабораторные, биохимические исследования, а также ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерную томографию (КТ), лапароскопию, пункционную и интраоперационную краевую биопсию печени, обзорную рентгенографию печени и органов брюшной полости.

Важное значение для ранней диагностики депрессии гепатоцитов и функциональных резервов

печени при ОЗП придавали гистохимическим методикам определения содержания коферментов, никотинамидадениндинуклеотида (НАД), никотинамидаденинуклеотидфосфата (НАДФ) и фермента ксантин-оксидазы (КО).

Для изучения роли перекисного окисления липидов (ПОЛ) в патогенезе печеночной недостаточности, регистрировали показатели ПОЛ в крови и в кусочках ткани печени, взятые при биопсии. Содержание малонового диальдегида (МДА) в крови определяли с тиобарбитуровой кислотой, диеновых конъюгатов (ДК) по И.Д.Степановой (1986). Концентрацию МДА в биоптатах печени определяли с 2-тиобарбитуровой кислотой по методике R.Mc.Knight, F.E.Hunter (1996). Концентрацию ДК в гомогенатах ткани определяли по методике И.Д.Степановой.

Содержание молекул средней молекулярной массы (МСМ) определяли по методике Н.И.Габриэлян (1986).

Для структурной диагностики степени повреждения гепатоцитов проводили стереометрический анализ объема митохондрий, лизосом, липидов точечного отчета.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты дооперационных клинико-лабораторных исследований каких-либо функциональных изменений печени не выявлены. После выполнения приведенных выше оперативных вмешательств по поводу ОЗП умерли 92 (10,9%) больных. При этом послеоперационная печеночная недостаточность развилась у 45 (5,3%) больных, из них 29 (64,4%) больных погибли.

Анализ причин летальности показал, что развитию этого осложнения способствовало несколько причин (факторов), среди которых ведущим были:

а) уменьшение объема функционирующей паренхимы печени и гепатоцитов (у 90% больных патологический процесс замещал 3 сегмента и более);

б) изменения ткани печени (цирроз), расположенные вне зоны патологического процесса;

в) длительный печеночный холестаз (2,5 месяца);

г) тяжелые травматичные оперативные вмешательства (гемигепатэктомия, расширенная гемигепатэктомия), сопровождающиеся критическими геморрагиями.

Наблюдалась тесная корреляционная связь между тяжестью клинического течения заболевания и степенью печеночно-клеточной недостаточности.

Для установления острой печеночной недостаточности и степени ее выраженности существуют различные критерии и, прежде всего, ее

клиническая симптоматика. Клиническая картина острой печеночной недостаточности (ОПН) характеризовалась нарастающей слабостью, адинамией, некоторым психомоторным возбуждением, сменяющимся сонливостью, заторможенностью и спутанностью сознания, нарастающей апатией вплоть до полной прострации. При тяжелом течении имевшем место у 9 больных наблюдались сухость кожных покровов и слизистых оболочек, характерный «печеночный запах» изо рта, лабильность гемодинамики. Характерным признаком было наличие некоторой неврологической симптоматики: тремор, ригидность мышц, повышение сухожильных рефлексов.

Таблица 1  
Характер оперативных вмешательств при очаговых заболеваниях печени

| Объем операции                        | Число больных |
|---------------------------------------|---------------|
| Паразитарные процессы                 | 720 (85,7%)   |
| Эхинококкэктомия                      | 590           |
| Тотальная перицистэктомия             | 45            |
| Частичная перицистэктомия             | 36            |
| Атипичная резекция печени             | 28            |
| Левосторонняя гемигепатэктомия        | 14            |
| Правосторонняя гемигепатэктомия       | 7             |
| Кисты                                 | 75 (8,9%)     |
| Иссечение кисты                       | 36            |
| Атипичная резекция печени             | 22            |
| Левосторонняя гемигепатэктомия        | 9             |
| Правосторонняя гемигепатэктомия       | 4             |
| Лапароскопическое иссечение кисты     | 2             |
| Иссечение кисты из мини-доступа       | 2             |
| Гемангиомы                            | 25 (2,9%)     |
| Атипичная резекция                    | 9             |
| Энуклеация                            | 9             |
| Левосторонняя гемигепатэктомия        | 7             |
| Рак                                   | 20 (2,5%)     |
| Атипичная резекция                    | 10            |
| Энуклеация метастатической опухоли    | 6             |
| Правосторонняя гемигепатэктомия       | 2             |
| Алкоголизация метастатической опухоли | 2             |

Клиническая выраженность симптоматики ОПН наблюдалось лишь у некоторых больных с ОЗП с явлением механической желтухи. Нам удалось установить ее признаки только у 35 (0,4%) больных.

Важным является исследование уровня билирубина в крови, содержание общего белка и протеинограмма, коагулограмма, энзимогамма и некоторые важнейшие функциональные пробы, подтверждающий диагноз ОПН. Концентра-

ция альбуминов и факторов протромбинового комплекса у 32 больных достигали критических величин. Наибольшим изменениями было подтверждено содержание аминокислот и аминокислот азота в плазме крови, а также повышение содержания ферментов (АлАТ, АсАТ, ЩФ), указывающее на наличие цитолитического синдрома.

Даже при отсутствии клинических симптомов ОПН мы не вправе говорить об отсутствии функциональной недостаточности печени. Проведенное оперативное вмешательство у 54 больных, казалось бы на благополучном фоне, нередко приводило к развитию ОПН в раннем послеоперационном периоде (32 пациента) и даже становилось причиной гибели больных (18 человек). Это определяет необходимость обязательного дооперационного выявления скрытой или латентной печеночной недостаточности, степень которой может оказаться высокой.

Для ранней диагностики скрытой печеночной недостаточности 66 больным с ОЗП выполняли дооперационную и интраоперационную биопсию печени с определением в биоптатах содержания коферментов НАД, НАДФ и фермента КО, а также продуктов ПОЛ (МДА, ДК).

В 1-ю группу были включены 42 больных с ОЗП с поражением одной доли печени,

Во 2-ю группу — 24 больных с поражением обеих долей печени (табл. 2).

ферментов и фермента КО были следующими: НАД —  $0,503 \pm 0,020$  отн. ед., НАДФ —  $0,111 \pm 0,4$  отн. ед., КО —  $0,178 \pm 0,04$  отн. ед., а содержание МДА —  $3,3 \pm 0,3$  нм/мг, ДК —  $1,78 \pm 0,42$  ед. экст.

В препаратах печени обнаружена зернистая дистрофия, при которой гепатоциты увеличены в объеме, распространено крупноканальное ожирение, дискомпенсация гепатоцитов и участки некроза.

Понижение уровня дыхательных коферментов, фермента КО и увеличение продуктов ПОЛ в ткани печени следует расценивать как депрессию гепатоцитов и начало развития печеночной недостаточности.

Важнейшим в предупреждении развития ОПН в послеоперационном периоде является хорошая предоперационная подготовка. При этом мы исходили из двух основных положений:

а) максимально возможная нормализация деятельности печени с учетом того, что исходное определяет сроки восстановления ее функции в послеоперационном периоде;

б) проведение предоперационных мероприятий.

Мероприятия предоперационного периода предусматривали корректирующую терапию, основанную на необходимости устранения ведущего патологического симптомокомплекса и нормализации функции печени. В связи с этим

Таблица 2  
Показатели уровня коферментов, ферментов и перекисного окисления липидов в ткани печени у больных с очаговыми заболеваниями печени (n = 66)

| Показатели     | ОЗП (одной доли) (n = 42) | ОЗП (в обеих долях) (n = 24) |
|----------------|---------------------------|------------------------------|
| НАД, отн. ед.  | $0,600 \pm 0,018$         | $0,503 \pm 0,020$            |
| НАДФ, отн. ед. | $0,220 \pm 0,012$         | $0,111 \pm 0,4$              |
| КО, отн. ед.   | $0,270 \pm 0,06$          | $0,178 \pm 0,04$             |
| МДА, нм/мг     | $2,8 \pm 0,2$             | $3,3 \pm 0,3$                |
| ДК, ед. экст.  | $0,1 \pm 0,32$            | $1,78 \pm 0,42$              |

Примечание.  $p \leq 0,05$ .

Как видно из табл. 2, при очаговом поражении одной доли печени содержание коферментов НАД и НАДФ составили  $0,600 \pm 0,018$  отн. ед. и  $0,220 \pm 0,012$  отн. ед., а фермента КО —  $0,270 \pm 0,06$  отн. ед., одновременно с этим в печеночной ткани наблюдалось повышение содержания МДА до  $2,8 \pm 0,2$  нм/мг и ДК до  $0,1 \pm 0,32$  ед. экст.

Гистологически в ткани печени выявлена зернистая дистрофия с лейкоцитарной инфильтрацией, умеренное расширение портальных трактов, лимфо-гистоцитарная инфильтрация и утолщение глассоновой капсулы.

Более выраженные глубокие морфологические изменения и депрессии гепатоцитов наблюдали у больных 2-й группы с очаговым процессом в обеих долях печени. Так содержание ко-

для профилактики и лечения скрытой печеночной недостаточности 28 больным с ОЗП в пред- и послеоперационном периоде, наряду с корректирующей терапией, назначали антигипоксическую и антиоксидантную терапию реамберинем 800 мл 1,5% раствора в течение 5–6 суток до и после операции, а также препараты улучшающие метаболизм печени (табл. 3).

У больных, получавших реамберин, через 12 часов после инфузии зафиксировано статистически достоверное снижение уровня МСМ — в крови с  $0,76 \pm 0,06$  до  $0,40 \pm 0,01$  усл. ед. ( $p \leq 0,001$ ), которое сохранялось и через сутки после инфузии. В контрольной группе больных, получивших желатиноль, также отмечена положительная динамика этих показателей, однако она была менее выраженной.



Таблица 3

Динамика и уровень содержания молекул средней молекулярной массы, продуктов перекисного окисления липидов у больных с печеночной недостаточностью в предоперационном периоде при инфузиях реамберина (n = 28)

| Показатели    |            | Этапы наблюдения |                              |                          |
|---------------|------------|------------------|------------------------------|--------------------------|
|               |            | исходные         | через 12 часов после инфузии | через 24 ч после инфузии |
| МСМ, усл. ед. | Реамберин  | 0,76±0,06        | 0,40±0,01                    | 0,42±0,01                |
|               | Желатиноль | 0,74±0,08        | 0,57±0,05                    | 0,53±0,02                |
| ДК, н/ммоль/л | Реамберин  | 6,9±0,7          | 5,3±0,2                      | 3,1±0,2                  |
|               | Желатиноль | 6,7±0,04         | 6,2±0,2                      | 5,3±0,2                  |
| МДА, ммоль/л  | Реамберин  | 10,7±0,6         | 7,3±0,7                      | 5,4±0,2                  |
|               | Желатиноль | 10,2±0,3         | 8,9±0,4                      | 5,6±0,3                  |
|               | Желатиноль | 6,8±0,4          | 9,4±0,7                      | 12,4±1,8                 |

Уровень продуктов ПОЛ в крови на фоне инфузии реамберина имел тенденцию к снижению. Так уровень, ДК до переливания составил  $6,9 \pm 0,7$  н/(ммоль·л), МДА —  $10,7 \pm 0,6$  ммоль/л. После ведения реамберина их уровень снизился до  $5,3 \pm 0,2$  н/(ммоль·л) и  $7,3 \pm 0,7$  ммоль/л, соответственно, через сутки после инфузии уровень ДК составил  $3,1 \pm 0,2$  н/(ммоль·л), МДА —  $5,4 \pm 0,2$  ммоль/л.

Критериями эффективности корректирующей терапии является улучшение общего состояния больных, стабилизация гемодинамики, достижение эффективного диуреза на фоне нормализации электролитного равновесия и других показателей.

Важнейшим среди мероприятий по профилактике и лечению печеночной недостаточности при ОЗП, является само оперативное вмешательство. При определении хирургической тактики руководствовались следующими соображениями: основная цель операции должна сводиться к удалению патологического процесса с минимальным повреждением здоровых участков паренхимы печени и кровопотерей.

Вместе с тем, принимая во внимание, что операционная травма, длительность вмешательства и воздействия наркотических веществ в свою очередь усугубляют функциональную недостаточность печени, оперативное вмешательство необходимо продумать таким образом, чтобы использовать наименее травматичные и непродолжительные приемы, обеспечивающие надежный гемостаз и декомпрессию желчевыводящей системы.

У большинства больных (80%) операцию заканчивали катетеризацией пупочной вены для длительной регионарной инфузии лекарственных средств в послеоперационном периоде. Непосредственным введением в воротную вену ново-

каина, диафилина, альбумина, ингибиторов ферментов, глюкозы, витаминов, панангина, сирепара, реополиглюкина и других медикаментозных средств достигали улучшения микроциркуляции, увеличение печеночного кровотока, как вовремя операции, так и в послеоперационном периоде. При этом особое место занимает трансфузия через умбиликальную вену препарата перфторана в дозе 15 мл/кг (800 мл) 2–3 раза в сутки, которую у тяжело больных можно повторять ежедневно. Это мероприятие мы считаем особенно важным и патогенетически обоснованным, т. к. основная причина недостаточности печени в послеоперационном периоде у этого контингента больных обусловлена гипоксией и гиповолемией.

Таким образом, адекватная пред- и послеоперационная терапия с применением современных антигипоксических средств и выполнение малотравматичных оперативных вмешательств в значительной степени уменьшают частоту развития ОПН в раннем послеоперационном периоде.

## ВЫВОДЫ

1. При ОЗП наблюдаются глубокие морфологические изменения в паренхиме печени, которые вызывают глубокую депрессию гепатоцитов и являются факторами риска развития печеночной недостаточности в раннем послеоперационном периоде.

2. Проведение адекватной патогенетически обоснованной пред- и послеоперационной интенсивной терапии печеночной недостаточности с применением современных антигипоксических препаратов и выполнение органошадящих, малотравматичных оперативных вмешательств в значительной степени уменьшают частоту развития этого осложнения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Альперович Б.И. Хирургия печени.— Томск, 1983.— 349 с.
2. Вишневский В.А., Вилявин М.Ю., Подколзин А.В. Динамика объема печени после ее резекции // Хирургия.— 1995.— № 3.— С. 29–32.
3. Гальперин Э.И., Неклюдова Е.А. Гнойная интоксикация и печеночная недостаточность при механической желтухе // Хирургия.— 1978.— № 9.— С. 81–87.
4. Гальперин Э.И. Недостаточность печени.— М.: Медицина, 1978.— 328 с.
5. Багненко С.Ф., Сухарев В.Ф., Корольков А.Ю. и др. Использование перфторана при хирургических вмешательствах на полых органах в условиях геморрагического шока // Вестн. хир.— 2002.— № 6.— С. 62–65.
6. Береснев А.В., Сипливый В.А., Мельникова С.М. Прогнозирование печеночной недостаточности у больных с циррозом печени при хирургическом лечении портальной гипертензии // Клин. хир.— 1993.— № 11.— С. 38–40.
7. Корнилов А.Г. Хирургия очаговых образований печени: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук.— Иркутск, 2005.— 43 с.

Поступила в редакцию 7.02.2007 г.  
Рецензент В.П.Земляной.



## МЕДИЦИНСКАЯ ЭКОЛОГИЯ

УДК 005.963.1:612.119:796.056

### ВЛИЯНИЕ ВИБРОТРЕНИНГА НА СОСТОЯНИЕ ТРОМБОЦИТАРНОГО И ЛЕЙКОЦИТАРНОГО ЗВЕНА СИСТЕМЫ КРОВЕТВОРЕНИЯ У КВАЛИФИЦИРОВАННЫХ СПОРТСМЕНОВ

*В.А.Остапенко, А.А.Михеев, И.Л.Рыбина*

Научно-исследовательский институт физической культуры и спорта Республики Беларусь, Минск, Беларусь

### INFLUENCES OF A VIBRATION TRAINING ON THE STATE OF THROMBOCYTE'S AND LEUKOCYTE'S LINK OF THE BLOOD SYSTEM IN QUALIFIED SPORTSMEN

*V.A.Ostapenko, A.A.Mikheev, I.L.Rybina*

Scientific Research Institute of Physical Culture and Sport of the Republic of Belarus, Minsk, Belarus

© В.А.Остапенко, А.А.Михеев, И.Л.Рыбина, 2007 г.

Сопоставление динамики показателей белой крови при использовании вибрационной и традиционной тренировки позволило обосновать минимально достаточную дозу вибронагрузки при однократном выполнении вибрационного упражнения и оптимальную дозу вибронагрузки в серии смежных стимуляционных занятий. Наблюдаемые срочные постнагрузочные изменения показателей лейкоцитарной формулы у спортсменов в процессе вибрационной нагрузки укладываются в рамки лимфоцитарной фазы миогенных сдвигов показателей белой крови, что принято считать благоприятным фактором. Выявлено, что позитивная динамика лейкоцитов и тромбоцитов в серии стимуляционных занятий наблюдается после первых двух тренировок при небольших дозах вибрационной нагрузки, в сумме составляющей всего 3, 5 и 7 минут. Реакция лейкоцитарного и тромбоцитарного ростков кроветворения на применение тренировочных серий, состоящих более, чем из трех стимуляционных занятий, характеризующаяся достоверным снижением этих показателей и является неблагоприятным фактором.

Comparison of white blood dynamics during vibration and traditional training gives possibilities to substantiate the minimal sufficient doze of vibration load and optimal vibration load during series of training sessions. The acute reactions of leukocytes on vibration exercises are in conformity with favorable changes of white blood. The positive dynamics of leukocytes and thrombocytes in series of training sessions with insignificant dozes of vibration load is observed after two stimulations. Increase the number of training sessions more than three of them leads to unfavorable changes in white blood

#### ВЕДЕНИЕ

Известно, что физиологические эффекты дозированной вибрационной тренировки (ДВТ) связаны с одной стороны с реакциями организма на вибровоздействия определенной частоты и амплитуды, а с другой стороны на физическую нагрузку, моделируемую упражнением заданного объема и интенсивности [1–7]. Анализ данных литературы показал, что вибрационные упражнения довольно широко используются в тренировке спортсменов, однако до настоящего времени удельный вклад каждого из факторов в изменение функционального состояния не изучался [8–10].

При напряженной мышечной деятельности в значительной мере изменяются микроцирку-

ляторные свойства крови, что сопровождается ухудшением физической работоспособности организма спортсменов. Значительная роль в развитии микроциркуляторных нарушений принадлежит лейкоцитам и кровяным пластинкам — тромбоцитам. Эта роль в гематологической практике спортсменов еще не совсем изучена и вызывает большой интерес. Реакция на разовую максимальную нагрузку выражается в увеличении количества лейкоцитов до 8,5 тыс. в 1 мкл, а степень выраженности лейкоцитарной реакции зависит от мощности нагрузки и подготовленности спортсмена. Увеличение количества лейкоцитов после нагрузки до 18,0 тыс. в 1 мкл. крови указывает на чрезмерность выполненной нагрузки, превышающей функциональные воз-

возможности конкретного спортсмена. При этом при напряженных высокоинтенсивных тренировках происходит снижение количества лейкоцитов и тромбоцитов в покое, а при длительной аэробной работе отмечается повышение их количества.

В задачи исследования входило изучение реакции лейкоцитарного и тромбоцитарного звена системы кроветворения при применении традиционных и вибрационных упражнений в малых циклах (микроциклах) подготовки, а так же определение оптимальной дозы вибронгрузки (ОДВ) и минимально достаточной дозы вибронгрузки (МДДВ) на основании сопоставления динамики гематологических показателей вибрационных и традиционных упражнений в серии смежных занятий.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для оценки и сравнения реакций лейкоцитарного звена системы кроветворения при традиционной и вибрационной тренировке в малых циклах (микроциклах) подготовки были проанализированы среднегрупповые гематологические показатели пловцов при выполнении двух тренировочных программ, одна из которых предполагала применение вибрационных, а другая традиционных упражнений (по тренировочному протоколу, приведенному в табл. 1). Интенсив-

в темпе 1 цикл движения за 1 секунду. Испытуемые прекращали работу, когда темп выполнения упражнения снижался, что являлось признаком наступления утомления.

В исследованиях приняли участие 20 спортсменов-пловцов мужского пола одного возраста и спортивной квалификации, разделенных на 2 группы по 10 человек в каждой. 1-я группа испытуемых выполняла программу вибротренинга, а 2-я тренировалась по традиционным методикам.

Группы были репрезентативны по основным характеристикам: средний возраст испытуемых составил соответственно  $13,9 \pm 0,18$  года и  $14,2 \pm 0,52$  года, средняя масса тела  $55,61 \pm 3,12$  кг и  $55,35 \pm 1,37$  кг, средняя длина тела  $171,50 \pm 7,91$  см и  $170,45 \pm 6,15$  см, средняя масса мышечной ткани  $38,90 \pm 2,85\%$  и  $38,11 \pm 3,14\%$ , средняя масса жировой ткани  $16,40 \pm 2,17\%$  и  $16,82 \pm 2,29\%$ , средний стаж занятий спортом  $4,25 \pm 0,5$  года и  $5,2 \pm 0,4$  года.

В соответствии с планом исследования испытуемые обеих групп на протяжении двух семидневных микроциклов выполняли одинаковую тренировочную программу, состоящую из 8 стимуляционных занятий, по 4 занятия в каждом из микроциклов: 1-я группа с применением традиционных упражнений, 2-я группа с применением дозированных (повторных) вибрационных упражнений. Вибрационная тренировка строилась в соответствии с принципами метода стимуляции биологической активности (СБА) [11].

Таблица 1

**Тренировочный протокол серии традиционных и вибростимуляционных тренировочных занятий пловцов (8 тренировок в двух микроциклах)**

| № тренировки | Количество подходов | Средняя суммарная продолжительность виброупражнения, с ( $\pm$ ) | Среднее суммарное количество циклов движений в виброупражнении ( $\pm$ ) | Средняя суммарная продолжительность традиционного упражнения, с ( $\pm$ ) | Среднее суммарное количество циклов движений в традиционном упражнении ( $\pm$ ) |
|--------------|---------------------|------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| 1            | 1                   | $172 \pm 12$                                                     | $169 \pm 10$                                                             | $190 \pm 14$                                                              | $185 \pm 16$                                                                     |
| 2            | 2                   | $335 \pm 17$                                                     | $295 \pm 15$                                                             | $368 \pm 22$                                                              | $350 \pm 28$                                                                     |
| 3            | 3                   | $457 \pm 21$                                                     | $368 \pm 19$                                                             | $506 \pm 12$                                                              | $486 \pm 16$                                                                     |
| 4            | 4                   | $579 \pm 28$                                                     | $409 \pm 29$                                                             | $589 \pm 34$                                                              | $570 \pm 29$                                                                     |
| 5            | 5                   | $685 \pm 26$                                                     | $490 \pm 25$                                                             | $701 \pm 24$                                                              | $675 \pm 19$                                                                     |
| 6            | 6                   | $822 \pm 31$                                                     | $561 \pm 30$                                                             | $828 \pm 31$                                                              | $801 \pm 27$                                                                     |
| 7            | 7                   | $908 \pm 32$                                                     | $642 \pm 33$                                                             | $924 \pm 29$                                                              | $898 \pm 30$                                                                     |
| 8            | 8                   | $908 \pm 30$                                                     | $698 \pm 31$                                                             | $936 \pm 41$                                                              | $912 \pm 36$                                                                     |

ность упражнений на протяжении всей серии оставалась постоянной, а объем нагрузки равномерно возрастал с 3 минут до 15 минут от тренировки к тренировке. Испытуемые выполняли упражнение, состоящее из сгибаний и разгибаний рук в упоре сидя сзади с опорой на вибротренажеры до наступления утомления.

Традиционные упражнения выполнялись без применения вибрации, в обычных условиях

Для моделирования вибрационной нагрузки использовались вибростимуляционные устройства отечественного производства, работающие с частотой 30 Гц и амплитудой 4 мм при ускорении  $0,74$  g.

Исследование проводилось с использованием гематологического анализатора SYSMEX KX-21 (SYSMEX, Япония). Оценка гематологических параметров осуществлялась на основании проб

капиллярной крови. Забор крови производили из пальца до и после проведения тренировочных занятий. В крови спортсменов определяли количество лейкоцитов (WBC), содержание лимфоцитов (LYM), нейтрофилов (NEUT), тромбоцитов (PLT).

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Динамика изменения среднегрупповых значений гематологических показателей, отражающая отставленные постнагрузочные изменения состава белой крови после традиционных и вибрационных тренировочных занятий представлена в табл. 2, 3.

до тренировки (увеличение на 28,8% от исходного показателя),  $10,0 \pm 0,7 \times 10^9/\text{л}$  — после тренировки (увеличение на 40,8% от исходного показателя) ( $p < 0,01$ ) при продолжительности вибрационной нагрузки около 8 минут.

Традиционные упражнения (см. табл. 3) вызывали достоверное ( $p < 0,05$ ) увеличение содержания лейкоцитов в постстимуляционном периоде с первого до шестого занятия и снижение на 7-м и 8-м занятиях.

Максимальный размах прироста абсолютных величин (51,8%) наблюдался на четвертой тренировке:  $5,8 \pm 0,4 \times 10^9/\text{л}$  — до тренировки,  $8,8 \pm 0,6 \times 10^9/\text{л}$  — после тренировки ( $p < 0,01$ ). Что касается динамики количества лейкоцитов в се-

Таблица 2

Динамика гематологических показателей до (1) и после (2) нагрузки в серии из 8 вибрационных тренировок в первой группе спортсменов ( $\pm$ ), ( $n = 10$ )

| № тренировки | Показатели                  |                     |                             |                       |                |                  |                |                     |
|--------------|-----------------------------|---------------------|-----------------------------|-----------------------|----------------|------------------|----------------|---------------------|
|              | WBC, $\times 10^9/\text{л}$ |                     | PLT, $\times 10^9/\text{л}$ |                       | LYM, %         |                  | NEUT, %        |                     |
|              | 1                           | 2                   | 1                           | 2                     | 1              | 2                | 1              | 2                   |
| 1            | $5,9 \pm 0,4$               | $7,1 \pm 0,5^{**}$  | $267,2 \pm 13,0$            | $275,3 \pm 14,3$      | $43,3 \pm 3,0$ | $45,2 \pm 2,6$   | $47,6 \pm 3,3$ | $42,2 \pm 3,0^*$    |
| 2            | $5,6 \pm 0,3$               | $7,5 \pm 0,6^{**}$  | $259,8 \pm 11,8$            | $290,2 \pm 10,4^{**}$ | $41,2 \pm 2,4$ | $45,4 \pm 2,5$   | $44,4 \pm 3,8$ | $42,4 \pm 3,0$      |
| 3            | $7,6 \pm 0,5$               | $10,0 \pm 0,7^{**}$ | $269,3 \pm 14,7$            | $303,2 \pm 13,1^{**}$ | $40,0 \pm 2,9$ | $43,2 \pm 2,8$   | $52,4 \pm 3,0$ | $46,3 \pm 2,8^*$    |
| 4            | $5,1 \pm 0,5$               | $7,2 \pm 0,6^{**}$  | $242,6 \pm 14,0$            | $283,1 \pm 13,9^{**}$ | $40,7 \pm 2,7$ | $44,6 \pm 3,1$   | $48,7 \pm 2,4$ | $45,6 \pm 2,6$      |
| 5            | $5,5 \pm 0,4$               | $6,8 \pm 0,5^{**}$  | $242,7 \pm 13,3$            | $284,4 \pm 12,0^{**}$ | $42,4 \pm 2,4$ | $43,8 \pm 2,6$   | $46,8 \pm 2,6$ | $43,3 \pm 2,1$      |
| 6            | $6,0 \pm 0,9$               | $6,8 \pm 1,0$       | $221,9 \pm 10,7$            | $245,1 \pm 11,7^*$    | $37,4 \pm 2,9$ | $37,1 \pm 2,8$   | $46,7 \pm 3,9$ | $50,4 \pm 3,3^{**}$ |
| 7            | $5,7 \pm 0,3$               | $6,7 \pm 0,2^*$     | $231,0 \pm 7,6$             | $251,0 \pm 7,1^*$     | $36,8 \pm 2,5$ | $38,0 \pm 2,6$   | $50,6 \pm 3,0$ | $48,5 \pm 2,4$      |
| 8            | $6,6 \pm 0,6$               | $7,3 \pm 0,8$       | $259,1 \pm 12,8$            | $280,4 \pm 16,1$      | $37,6 \pm 2,1$ | $38,3 \pm 1,9^*$ | $51,2 \pm 2,5$ | $50,0 \pm 2,9^*$    |

Примечание. Здесь и в табл. 3: \* — достоверные различия между показателями до и после тренировочных занятий ( $p < 0,05$ ); \*\* — достоверные различия между показателями до и после тренировочных занятий ( $p < 0,01$ ).

Таблица 3

Динамика гематологических показателей до (1) и после (2) нагрузки в серии из 8 традиционных тренировочных занятий во второй группе спортсменов ( $\pm$ ), ( $n = 10$ )

| № тренировки | Показатели                  |                    |                             |                       |                |                  |                |                     |
|--------------|-----------------------------|--------------------|-----------------------------|-----------------------|----------------|------------------|----------------|---------------------|
|              | WBC, $\times 10^9/\text{л}$ |                    | PLT, $\times 10^9/\text{л}$ |                       | LYM, %         |                  | NEUT%          |                     |
|              | 1                           | 2                  | 1                           | 2                     | 1              | 2                | 1              | 2                   |
| 1            | $6,3 \pm 0,3$               | $7,6 \pm 0,3^*$    | $284,1 \pm 12,1$            | $218,6 \pm 14,2^*$    | $34,1 \pm 3,1$ | $40,4 \pm 2,2^*$ | $54,1 \pm 2,5$ | $44,7 \pm 1,3^{**}$ |
| 2            | $6,5 \pm 0,5$               | $7,9 \pm 0,7^*$    | $295,4 \pm 11,3$            | $279,1 \pm 12,1$      | $33,5 \pm 1,3$ | $38,3 \pm 2,2^*$ | $52,9 \pm 3,2$ | $46,5 \pm 2,5$      |
| 3            | $5,7 \pm 0,2$               | $8,0 \pm 0,5^{**}$ | $261,4 \pm 11,3$            | $291,8 \pm 15,2^*$    | $32,6 \pm 1,1$ | $38,9 \pm 3,1^*$ | $54,6 \pm 1,3$ | $47,7 \pm 2,2^*$    |
| 4            | $5,8 \pm 0,4$               | $8,8 \pm 0,6^{**}$ | $260,1 \pm 12,4$            | $285,5 \pm 13,1$      | $35,6 \pm 1,3$ | $40,9 \pm 2,2^*$ | $49,5 \pm 1,4$ | $46,1 \pm 3,1$      |
| 5            | $6,8 \pm 0,2$               | $7,9 \pm 0,4^*$    | $258,2 \pm 11,3$            | $255,4 \pm 13,2$      | $41,1 \pm 3,1$ | $34,9 \pm 2,2^*$ | $46,4 \pm 2,3$ | $55,3 \pm 1,5^*$    |
| 6            | $9,1 \pm 0,3$               | $8,1 \pm 0,1^*$    | $207,1 \pm 16,5$            | $251,1 \pm 12,3^{**}$ | $28,2 \pm 1,1$ | $31,0 \pm 2,3$   | $62,4 \pm 3,1$ | $56,3 \pm 1,3^{**}$ |
| 7            | $5,7 \pm 0,6$               | $7,3 \pm 0,5^{**}$ | $285,6 \pm 12,2$            | $297,3 \pm 14,4$      | $36,3 \pm 1,1$ | $37,5 \pm 3,2$   | $50,3 \pm 2,4$ | $51,8 \pm 3,2$      |
| 8            | $5,8 \pm 0,1$               | $6,6 \pm 0,3$      | $283,1 \pm 11,1$            | $279,6 \pm 13,2$      | $32,3 \pm 2,3$ | $36,8 \pm 1,1^*$ | $49,8 \pm 2,5$ | $50,2 \pm 1,6$      |

Как следует из табл. 2, вибрационные упражнения, начиная с первого занятия (продолжительность 3 минуты), вызывали достоверное ( $p < 0,05$ ) увеличение содержания лейкоцитов в постстимуляционном периоде вплоть до последнего занятия (продолжительность 15 минут). Максимальный размах увеличения абсолютных величин (31,5%) наблюдался на третьей стимуляции:  $7,6 \pm 0,5 \times 10^9/\text{л}$  —

при занятии ДВТ, то она имела волнообразный характер при общей тенденции к увеличению показателя к концу тренировочной серии. При этом достоверно максимального уровня, превышающего исходное значение на 28,8% ( $7,6 \pm 0,5 \times 10^9/\text{л}$ ) содержание лейкоцитов достигло через сутки после выполнения двух вибростимуляционных тренировок (см. табл. 2). Вслед за пиком значений,

уже на следующий день (на четвертом занятии) наблюдался их спад относительно исходного уровня на 13,6% ( $5,1 \pm 0,5 \times 10^9/\text{л}$ ) (см. табл. 2). Дальнейшая работа от занятия к занятию вызывала плавное повышение значения показателя, который после завершающей восьмой стимуляции по абсолютной величине ( $6,6 \pm 0,6 \times 10^9/\text{л}$ ) превышал исходное значение на 11,8% ( $5,9 \pm 0,4 \times 10^9/\text{л}$ ), но все же не достигал максимального уровня, наблюдавшегося на третьем занятии.

Традиционная тренировка (см. табл. 3) от 1 до 3 занятия вызывала прямо противоположенные реакции лейкоцитарного звена. К третьему тренировочному занятию расхождение показателей имело максимальный размах:  $5,7 \pm 0,2 \times 10^9/\text{л}$  в традиционной серии и  $7,6 \pm 0,5 \times 10^9/\text{л}$  в серии ДВТ. Однако к четвертому занятию разница в показателях практически нивелировалась:  $5,8 \pm 0,4 \times 10^9/\text{л}$  в традиционной серии и  $5,1 \pm 0,5 \times 10^9/\text{л}$  в стимуляционной серии. После четвертого тренировочного занятия показатели традиционных упражнений возрастали, а показатели ДВТ снижались и к 6-му тренировочному занятию расхождение второй раз за время выполнения тренировочных программ имело максимальный размах:  $9,1 \pm 0,3 \times 10^9/\text{л}$  в традиционной серии и  $6,0 \pm 0,9 \times 10^9/\text{л}$  в стимуляционной серии. К седьмому занятию показатели имели практически одинаковые значения:  $5,7 \pm 0,6 \times 10^9/\text{л}$  в традиционной серии и  $5,7 \pm 0,3 \times 10^9/\text{л}$  в стимуляционной серии.

После серии традиционных тренировок содержание лейкоцитов имело достоверно более низкий уровень ( $5,8 \pm 0,1 \times 10^9/\text{л}$ ) по отношению к своему исходному значению ( $6,3 \pm 0,3 \times 10^9/\text{л}$ ).

Тенденция к увеличению показателей после всех тренировочных вибростимуляционных занятий отмечалась и в ответных реакциях лимфоцитов — достоверных во второй, третьей, четвертой и восьмой сериях, недостоверных — в первой, пятой, шестой и седьмой сериях (см. табл. 2).

Традиционные упражнения (см. табл. 3) так же вызывали достоверное ( $p < 0,05$ ) увеличение содержания лимфоцитов в постстимуляционный период с первого до четвертого занятия, а так же после восьмой тренировки. На шестом и седьмом занятиях приросты не достигали уровня достоверности. Что касается динамики количества лимфоцитов в серии занятий ДВТ, то она имела волнообразный характер с тенденцией к снижению показателя в конце тренировочной серии на 13,2% относительно исходного значения (от  $43,3 \pm 3,0\%$  до  $37,6 \pm 2,1\%$ ). В серии традиционных упражнений наблюдалась аналогичная динамика с той лишь разницей, что абсолютные значения показателей были несколько ниже. При сопоставлении показателей можно отметить, что к 5 тренировочному занятию абсолютные значения обеих тренировочных серий были практически одинаковы за счет возрастания по-

казателей в традиционной серии после третьей тренировки. На шестом занятии наблюдалось такое же резкое расхождение кривых за счет снижения показателей в традиционной серии. То есть, после третьего занятия более значительные изменения в реакциях организма происходили при выполнении традиционных упражнений.

Показатели содержания нейтрофилов в серии ДВТ в постстимуляционном периоде имели противоположную тенденцию. На всех занятиях происходило уменьшение их содержания — достоверное в первой, третьей, шестой и восьмой сериях. Максимальный размах уменьшения абсолютных величин наблюдался на третьей стимуляции:  $52,4 \pm 3,0\%$  — до тренировки,  $46,3 \pm 2,8\%$  — после тренировки ( $p < 0,01$ ). В традиционных занятиях содержание нейтрофилов в посттренировочный период имело иную динамику: в начале, на 1–4-й и 6-й тренировках происходило уменьшение показателя, затем, на 5-м, 7-м и 8-м занятиях происходило увеличение содержания нейтрофилов. Что касается динамики содержания нейтрофилов в серии занятий ДВТ, то она имела волнообразный характер с тенденцией к повышению показателя в конце тренировочной серии ( $51,2 \pm 2,5\%$ ) относительно исходного значения ( $47,6 \pm 3,3\%$ ). Максимальное увеличение показателя наблюдалось к третьему занятию ( $52,4 \pm 3,0\%$ ).

В традиционной тренировочной серии на третьем занятии так же зафиксирован недостоверный прирост относительно исходного уровня.

При сопоставлении показателей можно отметить ту же особенность, что была отмечена в динамике содержания лимфоцитов — к 5-му тренировочному занятию абсолютные показатели обеих тренировочных серий были практически одинаковы ( $46,8 \pm 2,6$  и  $46,4 \pm 2,3\%$ ). На шестом занятии наблюдалось резкое расхождение кривых за счет резкого повышения показателей в традиционной серии. То есть, после пятого занятия более значительные изменения в реакциях организма происходили при выполнении традиционных упражнений.

Динамика содержания тромбоцитов в обеих сериях имела свою особенность — недостоверное снижение значений относительно исходного уровня на 13,5%. В остальном прослеживались характерные детали динамики лейкоцитов, с некоторой поправкой на номер тренировочного занятия.

Во-первых, это увеличение количества тромбоцитов после первого традиционного занятия и уменьшение к третьему и, наоборот, уменьшение количества тромбоцитов после первого вибротренинга и увеличение их количества к третьему.

Во-вторых, совпадение абсолютных значений показателей на третьем занятии (в случае лейкоцитов — на четвертом). Затем, после третьего тре-

нировочного занятия (в случае лейкоцитов четвертого) кривая показателей традиционных упражнений перемещалась вверх, а линия показателей ДВТ перемещается вниз. На шестом тренировочном занятии (в случае лейкоцитов на пятом) линии второй раз за время выполнения тренировочных программ пересекаются, а на седьмом занятии наблюдается максимальное расхождение:  $285,6 \pm 12,2 \times 10^9/\text{л}$  — в традиционной серии и  $231,0 \pm 7,6 \times 10^9/\text{л}$  — в стимуляционной серии ( $p < 0,01$ ).

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования позволили обосновать минимально достаточную дозу вибронагрузки при однократном выполнении вибрационного упражнения и оптимальную дозу вибронагрузки в серии смежных стимуляционных занятий.

Выявлено, что позитивная динамика лейкоцитов и тромбоцитов в серии стимуляционных занятий наблюдается после первых двух тренировок при небольших дозах вибрационной нагрузки, в сумме составляющей всего 3, 5 и 7 мин. Адаптация лейкоцитарного и тромбоцитарного ростков кроветворения на применение тренировочных серий, состоящих более, чем из трех стимуляционных занятий, характеризующаяся достоверным снижением этих показателей.

Наблюдаемые срочные постнагрузочные изменения показателей лейкоцитарной формулы у спортсменов в процессе выполняемой нагрузки укладываются в рамки лимфоцитарной фазы миогенных сдвигов показателей белой крови, что принято считать благоприятным фактором. В процессе увеличения нагрузки наступает адаптация лейкоцитарного звена системы кроветворения, сопровождающаяся достоверным снижением изменения содержания лейкоцитов и их популяций.

При увеличении количества и времени проведения стимуляции биологической активности отмечается вторая фаза адаптационных сдвигов, которая наступает после 5-го занятия для лейкоцитов и 6-го занятия для тромбоцитов.

Достоверные положительные сдвиги гематологических показателей наблюдаются при длительности динамических упражнений равной 3 минутам. Это время может быть принято за минимально достаточную дозу в комбинированном (с последовательным потенцированием мышц конечностей) динамическом виброупражнении. Оптимальной дозой вибронагрузки на уровне малых циклов тренировки по динамике гематологических показателей можно считать 4 смежных стимуляционных занятия с возрастающим объемом вибронагрузки от 3 до 9 минут.

### ЛИТЕРАТУРА

1. *Bosco C., Cardinale M., Tsarpela O.* Influence of vibration on mechanical power and electromyogram activity in human arm flexor muscles // *Europ. J. Appl. Physiol.*— 1999.— № 79.— P. 306–311.
2. *Bosco C., Cardinale M., Tsarpela O. et al.* The influence of whole body vibration on jumping performance // *Biology of Sport.*— 1998.— № 15.— P. 157–164.
3. *Bosco C., Colli R., Intorini E. et al.* Adaptive responses of human skeletal muscle to vibration exposure // *Clin. Physiol.*— 1999.— № 19.— P. 183–187.
4. *Bosco C., Cardinale M., Tsarpela O., Locatelli E.* New trends in training science: the use of vibrations for enhancing performance // *Europ. J. Appl. Physiol.*— 1999.— № 79.— P. 306–311.
5. *Cardinale V., Bosco C.* The use of vibration as an exercise intervention // *Exercise and Sport Sciences Reviews.*— 2003.— Vol. 31, № 1.— P. 3–7.
6. *Cardinale M., Lim J.* Electromyography activity of vastus lateralis muscle during whole-body vibrations of different frequencies // *J. of Strength and Conditioning Research.*— 2003.— № 17 (3).— P. 621–624.
7. *Cardinale M., Lim J.* The acute effects of two different whole body vibration frequencies on vertical jump performance // *Medicina Dello Sport.*— 2003.— Vol. 56, № 4.— P. 287–292.
8. *Мухеев А.А.* Стимуляция биологической активности и возможности ее применения в бодибилдинге // *Научные труды НИИ ФКиС РБ: Сб. тр.— Мн., 1999.— Вып. 1.— С. 65–72.*
9. *Мухеев А.А.* Реабилитационные программы СБА — эффективное средство ускоренного восстановления спортсменов в посттравматический период // *Научные труды НИИ ФКиС РБ: Сб. тр.— Мн., 1999.— Вып. 1.— С. 74–78.*
10. *Мухеев А.А.* Тренировочные устройства и тренажеры для реализации метода СБА // *Научные труды НИИ ФКиС РБ: Сб. тр.— Мн., 1999.— Вып. 1.— С. 72–74.*
11. *Мухеев А.А.* Стимуляция биологической активности как метод управления развитием физических качеств спортсменов: В 2 ч.— Мн., 1999.— 398 с.

Поступила в редакцию 14.08.2006 г.  
Рецензент *Н.А.Беляков.*

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

Оригинал-макет подготовлен ООО «ПринтЛайн».

Подписано в печать 31.05.07 г. Формат 60×90 1/8. Бумага офсетная. Гарнитура Newton. Печать офсетная. Усл. печ. л. 14. Тираж 1000 экз.

Цена договорная.

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

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

Отпечатано в ООО «Трио»