

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

Решение Высшей Аттестационной Комиссии
Министерства образования РФ
от 17.10.2001 г.

Дифференциальная Терапия

ТОМ 11
2005 **3**

*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.Есяян</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

ЗНАЧЕНИЕ СИНДРОМА ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ В ПАТОГЕНЕЗЕ ГЕСТОЗА <i>В.В.Ветров, Л.А.Пестряева</i>	3	THE SIGNIFICANCE OF THE SYNDROME OF ENDOGENOUS INTOXICATION IN PATHOGENESIS OF GESTOSIS <i>V.V.Vetrov, L.A.Pestryajeva</i>
БИОЛИЗАЦИЯ ПОВЕРХНОСТИ ВЫСОКОАКТИВНЫХ УГЛЕРОДНЫХ АДСОРБЕНТОВ КОНФОРМЕРАМИ ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО СЫВОРОТОЧНОГО АЛЬБУМИНА <i>В.В.Сарнацкая, Л.А.Юшко, Л.Н.Корнеева, Л.А.Сахно, В.Н.Масленный, Е.А.Снежкова, С.В.Михаловский, В.Г.Николаев</i>	10	BIOLYSATION OF THE SURFACE OF HIGHLY ACTIVE CARBON ADSORBENTS BY CONFORMERS OF HUMAN SERUM ALBUMIN <i>V.V.Sarnatskaya, L.A.Yushko, L.N.Korneyeva, L.A.Sakhno, V.N.Maslenny, E.A.Snezhkova, S.V.Mikhailovsky, N.G.Nikolayev</i>
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ГЕМОСОРБЦИИ И ЕЕ ВЛИЯНИЕ НА ЕСТЕСТВЕННУЮ И АНТИТЕЛОЗАВИСИМУЮ КЛЕТОЧНУЮ ЦИТОТОКСИЧНОСТЬ ПРИ ОСТРОМ ОТРАВЛЕНИИ ДИХЛОРЭТАНОМ И ТЕТРАХЛОРМЕТАНОМ <i>П.Ф.Забродский, В.Г.Лим, А.А.Свистунов, Н.М.Трошкин</i>	21	EFFICIENCY OF HEMOSORPTION AND ITS INFLUENCE ON NATURAL CYTOTOXICITY AND ANTIBODY-DEPENDENT CELL-MEDIATED CYTOTOXICITY IN ACUTE POISONING OF 1,2-DICHLOROETHANE AND CARBON TETRACHLORIDE <i>P.F.Zabrodsky, V.G.Lim, A.A.Svistunov, N.M.Troshkin</i>
ИЗУЧЕНИЕ СОРБЦИИ МЕДИНАЛА НА МОДИФИЦИРОВАННОМ СОРБЕНТЕ SKN-1K <i>Э.А.Петросян, А.А.Сухинин, И.С.Захарченко, В.И.Зеленов, В.И.Сергиенко, А.К.Мартынов</i>	25	STUDY OF MEDINALUM SORPTION ON THE MODIFIED SORBENT SKN-1K <i>E.A.Petrosyan, A.A.Suhinin, I.S.Zakharchenko, V.I.Zelenov, V.I.Sergijenko, A.K.Martynov</i>
МЕТОД ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ АУТОГЕМОМАГНИТОТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ НАРУШЕНИЙ СОСТОЯНИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА И РЕОЛОГИИ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКИМИ ПОРАЖЕНИЯМИ СЕРДЦА И МОЗГА <i>Н.Г.Кручинский, В.А.Остапенко, А.И.Тепляков, С.В.Плетнев</i>	28	METHOD OF EXTRACORPORAL AUTOHEMOMAGNETOTHERAPY IN COMPLEX TREATMENT OF DISTURBANCES OF THE STATE OF HEMOSTASIS AND RHEOLOGY OF BLOOD IN PATIENTS WITH ISCHEMIC LESIONS OF THE HEART AND THE BRAIN <i>N.G.Kruchinsky, V.A.Ostapenko, A.I.Tepyakov, S.V.Pletnev</i>
ОСОБЕННОСТИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ, ПОЛУЧАЮЩИХ ДИАЛИЗНУЮ ТЕРАПИЮ <i>Н.А.Овсянникова, Н.М.Жулев, А.Л.Арьев, К.Я.Гуревич, С.Н.Жулев</i>	34	SPECIFIC FEATURES OF INDEXES OF VEGETATIVE NERVOUS SYSTEM IN PATIENTS WITH CHRONIC RENAL FAILURE RECEIVING DIALYSIS THERAPY <i>N.A.Ovsyannikova, N.M.Zhulyov, A.L.Arjev, A.L.Gurevich, S.N.Zhulyov</i>
ОПТИМИЗАЦИЯ ТАКТИКИ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С ТЯЖЕЛОЙ ФОРМОЙ ГЕМОРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ <i>И.Б.Матвеева, В.И.Рабинович, Н.А.Беляков</i>	39	OPTIMIZATION OF TACTICS OF EXTRACORPORAL THERAPY IN PATIENTS WITH SEVERE HEMORRHAGIC FEVER WITH RENAL SYNDROME <i>I.B.Matveyeva, V.I.Rabinovich, N.A.Belyakov</i>
ВЛИЯНИЕ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ НА ПОКАЗАТЕЛИ РЕГИОНАРНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ОСТЕОМИЕЛИТОМ КОСТЕЙ ГОЛЕНИ <i>В.О.Чубейко, О.Л.Гребнева, Т.И.Долганова, Н.М.Клюшин</i>	44	INFLUENCE OF ENDOGENOUS INTOXICATION ON THE INDEXES OF PERIPHERAL HEMODYNAMICS IN PATIENTS WITH CHRONIC LEG BONE OSTEOMYELITIS <i>V.O.Chubeiko, O.L.Grebneva, T.I.Dolganova, N.M.Klyushin</i>
ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ ХИМИОТЕРАПИИ НА АУТОСРЕДАХ ОРГАНИЗМА У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ОБОДОЧНОЙ КИШКИ <i>Л.Э.Емельянова, Н.В.Солдаткина, Л.А.Орловская, Е.Ю.Златник, Г.И.Закора, А.И.Шихлярова, Н.К.Гуськова</i>	49	SPECIFIC FEATURES OF THE COURSE OF THE POSTOPERATIVE PERIOD WITH INTRAOPERATION CHEMOTHERAPY ON AUTOMEDIA OF THE ORGANISM IN PATIENTS WITH BREAST CANCER AND CANCER OF THE COLON <i>L.E.Yemelyanova, N.V.Soldatkina, L.A.Orlovskaya, E.Yu.Zlatnik, G.I.Zakora, A.I.Shikhlyarova, N.K.Guskova</i>
ДИНАМИКА ТРАНСПОРТА КИСЛОРОДА И ЭНДОТОКСЕМИИ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ТЯЖЕЛОЙ ТЕРМИЧЕСКОЙ ТРАВМЫ <i>П.И.Миронов, Л.В.Карпова, А.В.Лыков, А.П.Тихонов</i>	54	DYNAMICS OF CHANGING OF OXYGEN TRANSPORT AND THE LEVEL OF ENDOTOXEMIA IN ACUTE PERIOD OF SEVERE THERMAL INJURY <i>P.I.Mironov, L.V.Karpova, A.V.Lykov, A.P.Tikhonov</i>
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ НЕЙТРАЛЬНОГО АНОЛИТА В ЛЕЧЕНИИ ОСЛОЖНЕННЫХ ФОРМ ПАНКРЕАТИТА <i>А.Р.Гутникова, Т.С.Мамадумаров, Б.А.Саидханов, А.Х.Касымов, Л.Г.Баженов</i>	58	EXPERIMENTAL SUBSTANTIATION OF EFFECTIVENESS OF NEUTRAL ANOLYTE IN TREATING COMPLICATED FORMS OF PANCREATITIS <i>A.R.Gutnikova, T.S.Mamadumarov, B.A.Saidhanov, A.H.Kasymov, L.G.Bazhenov</i>
ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛАЗЕРОТЕРАПИИ В КОРРЕКЦИИ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГАСТРОДУОДЕНИТЕ У ДЕТЕЙ <i>В.А.Щербак, А.В.Цанн</i>	63	ASSESSMENT OF EFFICIENCY OF LASER THERAPY IN CORRECTION OF ENDOGENOUS INTOXICATION IN CHILDREN WITH CHRONIC GASTRODUODENITIS <i>V.A.Shcherbak, A.V.Tsupp</i>
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ДЕТОКСИЦИРУЮЩИХ СВОЙСТВ ЭЛЕКТРОАКТИВИРОВАННОГО РАСТВОРА КАТОЛИТА <i>Д.С.Гительман</i>	67	EXPERIMENTAL STUDIES OF DETOXIFYING PROPERTIES OF ELECTROACTIVATED SOLUTION OF THE CATHOLYTE <i>D.S.Gitelman</i>
НЕИНВАЗИВНАЯ АУТОГЕМОМАГНИТОТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С АТЕРОСКЛЕРОЗОМ <i>В.А.Остапенко, С.В.Плетнев</i>	70	NON-INVASIVE AUTOHEMOMAGNETOTHERAPY IN COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH ATHEROSCLEROSIS <i>V.A.Ostapenko, S.V.Pletnev</i>
К ВОПРОСУ О РАСПРОСТРАНЕННЫХ ОШИБКАХ В ПОКАЗАНИЯХ И ТАКТИКЕ ПРИМЕНЕНИЯ ЭФФЕРЕНТНЫХ МЕТОДОВ ДЕТОКСИКАЦИИ ПРИ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЯХ <i>Е.А.Лужников, Ю.С.Гольдфарб</i>	73	ON WIDESPREAD MISTAKES IN INDICATIONS AND TACTICS OF USING EFFERENT METHODS OF DETOXIFICATION IN ACUTE INTOXICATION <i>E.A.Luzhnikov, Yu.S.Goldfarb</i>

ОБЗОР

УДК 615.9:616-08

ЗНАЧЕНИЕ СИНДРОМА ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ В ПАТОГЕНЕЗЕ ГЕСТОЗА

В.В.Ветров, Л.А.Пестряева

Родильный дом № 10, Санкт-Петербург; Уральский НИИ охраны материнства и младенчества,
Екатеринбург, Россия

THE SIGNIFICANCE OF THE SYNDROME OF ENDOGENOUS INTOXICATION IN PATHOGENESIS OF GESTOSIS

V.V.Vetrov, L.A.Pestryajeva

Maternity hospital № 10, St.Petersburg; Uralsky Scientific research institute of maternity and infancy
protection, Ekaterinburg, Russia

© В.В.Ветров, Л.А.Пестряева, 2005 г.

Обзор литературы посвящен значению синдрома эндогенной интоксикации в патогенезе гестоза.

The review of literature is devoted to the significance of the syndrome of endogenous intoxication in the pathogenesis of gestosis.

Суть множества современных теорий о патогенезе гестоза беременных можно свести к двум неравнозначным положениям:

1) в развитии осложнения ведущее значение имеет врожденная или приобретенная дисфункция какого-либо одного органа (почек, плаценты и др.) или одной системы организма (иммунной, свертывающей, эндотелиальной и проч.);

2) для гестоза характерно полиорганно-полисистемное «страдание» биологической системы мать — плод.

Второе положение безоговорочно признается всеми, а по поводу первого сломано немало копий, что свидетельствует не только о разобщенности мнений специалистов, но об обязательном полиморфизме и сочетанности патогенетических звеньев гестоза. Логично предположить, что это осложнение у беременных является следствием синдрома эндогенной интоксикации (СЭИ), при котором страдают все структуры жизнеобеспечения в системе мать — плод [1].

Специалисты соматической практики считают, что в патогенезе СЭИ имеют значение три основных фактора: 1) начальный, повреждающий клеточные мембраны (токсины); 2) комплекс реакций, которые провоцируются или индуцируются первым фактором (активация систем мононуклеарных фагоцитов, нейтрофильных полиморфноядерных лейкоцитов, комплемента, свертывания крови и фибринолиза, калликреин-кининовой системы и др.); 3) собст-

венно клинические проявления СЭИ в виде нарушений капиллярной перфузии, реологических свойств крови, сосудистого тонуса, гиповолемии и др., способствующих развитию синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) с выработкой в органах-мишенях вторичных эндогенных токсичных субстанций (ЭТС), усугубляющих патологический процесс [2].

Ранее основные элементы данной схемы доминировали в учении о патогенезе эклампсии. Ученый с мировым авторитетом В.В.Строганов (1940) считал, что токсичные экскреты и секреты последа, токсины плода, околоплодной жидкости, а также кишечника женщины поступают в ее кровь, и сами, непосредственно или после переработки антителами, отравляют организм. Эндокринные железы усиливают продукцию гормонов, вызывающих спазм сосудов в жизненно важных органах с развитием приступов эклампсии, усугублением нарушений кровообращения, тканевого дыхания и образованием множества новых токсинов, которые не обезвреживаются из-за поражения защитных систем организма [3].

В литературе 70–90-х годов XX века наличие эндогенной интоксикации (ЭИ) у беременных игнорировалось, так как «специфического токсина, вызывающего поздний гестоз, не выявлено» [4]. Считалось, что в результате действия вазоактивных веществ происходит генерализованный спазм периферических сосудов, разрываются связи между клетками эндотелия капилляров с последую-

щим выходом плазмы и клеток крови в интерстиций, уменьшением объема циркулирующей крови (ОЦК), сгущением крови и т. д. [5, 6].

В пособии по гестозу В.И.Кулакова и соавт. (1987) упоминаний об эндотоксикозе нет вообще, а в методических рекомендациях Г.М.Савельевой и соавт. (2000) звенья патогенеза гестоза представлены в следующем виде: генерализованный вазоспазм, гиповолемия, нарушение реологических и коагуляционных свойств крови, синдром ДВС, эндотоксинемия, гипоперфузия тканей, повреждение клеточных мембран с изменением функции клеток, постгипоксическими поражениями тканей и развитием СПОН [7, 8].

М.А.Репина (2000) главной составляющей патогенеза гестоза считает острое поражение периферической сосудистой системы с нарушением функции клеток эндотелия, повреждением и нарушением функции тромбоцитов, эритроцитов, развитием гиповолемии и проч. При этом в числе многих «виновников» — пусковых механизмов повреждения микрокровотока — автор называет усиление влияния сосудосуживающих факторов (эндотелинов, ангиотензина, тромбосана А₂) на фоне сниженного влияния простаглицина, эндотелийзависимого релаксирующего фактора (оксида азота), обеднение организма обязательными компонентами всех клеточных мембран — фосфолипидами и проч. [9]. Многочисленные работы подтверждают повреждение эндотелиоцитов и клеток крови у беременных с гестозом [10, 11]. При этом одни ученые находят, что оксид азота оказывает повреждающее воздействие на клетки эндотелия [12, 13], а другие опровергают этот факт [14].

По мнению И.Д.Медвинского и соавт. (2000), в патогенезе СПОН при гестозе решающую роль играют три фактора: 1) дезорганизация в лейкоцитарно-лимфоцитарном комплексе с повреждением мембран клеток, повышением содержания в крови эндотелиоцитов и молекул клеточной адгезии; 2) нарушения в тромбоцитарном и плазменном звеньях гемостаза с увеличением тромбогенного потенциала и повреждением микроциркуляторного русла; 3) прогрессирующий эндотоксикоз, потенцирующий 1-й и 2-й факторы [15].

Таким образом, после долгого перерыва специалисты вновь стали признавать значение ЭИ при гестозе, но лишь второстепенное. Заметим, что, если в представленных выше современных моделях фактор токсинов поставить на первое место, то схемы патогенеза гестоза приблизятся к классической, данной в начале обзора. По-видимому, пересмотра позиций акушеров ждать осталось недолго — в монографии академика РАМН В.Н.Серова и соавт. (2002), посвященной эклампсии, теории ЭИ у беременных с гестозом отведена целая глава [16].

Патологические процессы при позднем гестозе являются продолжением изменений, возникающих при физиологической беременности, а артериолоспазму предшествует дилатация сосудов [17, 18]. Это соответствует законам патофизиологии в условиях «физиологического эндотоксикоза», который всегда присутствует при нормальном течении беременности и быстрее развивается при исходных или приобретенных заболеваниях органов и систем организма [19]. Роль фоновых заболеваний в развитии гестоза убедительно доказана М.А.Репиной (1988), которая показала, что все умершие от данного осложнения женщины имели по несколько соматических заболеваний, зачастую не диагностированных на момент смерти [20].

В.Т.Долгих (1997) указывает, что под воздействием ЭТС поврежденные клетки выделяют большое количество биологически активных веществ (гистамина, гепарина, брадикинина, калликреина и проч.), вследствие чего происходит вазодилатация, повышается проницаемость сосудов микроциркуляторного русла с усилением экстравазации, сгущением крови, нарастанием ее вязкости, склонности к сладжированию и микротромбозу [21]. Автор подчеркивает, что воздействие ЭТС на организм проявляется нарушением микроциркуляции на уровне функционального элемента, который содержит клетки и паренхиму органа, микроциркуляторную единицу (артериола, прекапилляры, капилляры, посткапилляры, вена, лимфатические капилляры, артериоло-венулярные анастомозы), нервные волокна с рецепторами, соединительную ткань. Иными словами, ЭТС повреждают, активируют все клетки функционального элемента (не только эндотелия сосудов и клеток крови) и запускают комплекс строго последовательных реакций с нарушением микроциркуляции в системе мать — плод.

Специалисты по эндотоксикозу считают, что при поражении клеточных мембран изменяется обмен между клеткой, интерстициальной жидкостью, эндотелием сосудов и содержимым капилляров. Местные повреждения в звене транскапиллярного обмена ведут к нарушениям гуморальной и нервной регуляции клетки, фильтрации и реабсорбции воды, лимфодренажа, изменению физико-химического состояния межклеточного вещества, увеличению объема интерстициального пространства с нарастанием гипоксии и осмотического давления в тканях, в которых накапливаются плазменный белок, крупные фрагменты клеток крови и до 90% всех ЭТС, в том числе «вторичных» [22–24].

Гипоксия и расстройства микроциркуляции в очаге поражения являются непосредственной причиной нарушений кислородо- и энергозависимых функций клеток (синтез АТФ и др.) с по-

ломкой лизосомальных мембран и выходом в кровотоки ферментов, негативно влияющих на мембраны клеток органов-мишеней [25, 26]. При этом авторы подчеркивают, что при исходных соматических заболеваниях возникновение органно-системных дисфункций и развитие СПОН у больных ускоряется. На фоне длительного и постоянного повреждающего воздействия самой беременности (развитие и функционирование фетоплацентарной системы, гиперметаболизм, гормональные перегрузки и проч.), а также заболеваний и осложнений у матери (и у плода) ЭТС перемещаются с током крови и лимфы по всей системе мать — плод с дистанционным поражением органов. Когда концентрация ЭТС достигает «критической массы» и превышает возможности дезинтоксикационных систем, нарушения гомеостаза прогрессируют и развивается клиническая картина СЭИ и СПОН (гестоза) [27].

Наиболее изучены при гестозе патологические эффекты («глюкокортикоидного и цитокинового кризиса», «медиаторной бури», «окислительного стресса» и др.), связанные с поражением эндотелия, клеток крови (фагоцитов, лейкоцитов и др.) и запуском каскадов активации систем комплемента, свертывания крови, фибринолиза и проч. При этом на фоне усиленного распада белков, жиров и углеводов и патологического расходования аутоклеток в организме накапливается избыточное количество токсичных продуктов гиперметаболического катаболизма [28, 29].

На сегодня доказано, что, помимо вышеупомянутых эффектов (повреждение систем микроциркуляции, гемостаза и др.), ЭТС оказывают следующие действия: нарушают деятельность центральной и вегетативной нервной системы; участвуют в дезинтеграции гуморальных и клеточных механизмов защиты, развитии состояния вторичной иммунодепрессии; оказывают ингибирующее действие на эритропоэз, на биосинтез белка и адениловых нуклеотидов, на тканевое дыхание; нарушают транспорт кислорода гемоглобином, ликвородинамику, натрий-калиевый баланс, усиливают перекисное окисление липидов (ПОЛ) в тканях и др. [30]. Указанные проявления имеют место и при гестозе [31–33].

В результате собственных исследований было установлено, что для беременных с гестозом характерны снижение кровотока в жизненно важных органах, в бульбарной конъюнктиве глаза, в плаценте, в печени, в почках с одновременным ухудшением функции экскреторных органов, систем иммунитета, гемостаза, фетоплацентарного комплекса. В лабораторных анализах крови отмечены выраженная активация компонентов антиокислительной системы, повышение содержания продуктов ПОЛ, снижение эффективной концентрации альбумина, изменение физико-химиче-

ских свойств клеточных мембран (повышение индуцированного мочевиной гемолиза эритроцитов, снижение коэффициента текучести и сорбционной способности мембран эритроцитов). При этом указанные нарушения гомеостаза имели прямую зависимость от степени тяжести эндогенной интоксикации в системе мать — плод, их выраженность снижалась при проведении комплексной детоксикационной терапии [34, 35].

Представленные данные подтверждают заключение специалистов соматической практики о том, что нарушения гомеостаза при СЭИ всегда являются сочетанными и вторичными по отношению к ЭТС, а прогрессирующий эндотоксикоз является патогенетическим механизмом и биохимическим эквивалентом клинических проявлений СПОН. Чем сильнее нарушаются отдельные функции организма, тем больше механизмов включается в патогенетический процесс с усугублением поражения, и на всех этапах решающую роль в формировании порочных кругов и реализации механизмов патогенеза СЭИ и СПОН играют именно ЭТС [36].

Система мать — плод в борьбе за свое существование активно защищается от ЭТС. В сравнении с состоянием вне беременности выделяют понятие «норма беременной», отражающее гиперволемию, увеличение гидратации тканей, относительную гипоонкию, гипоосмию, «разведение» всех физиологических констант, умеренную гиперкоагуляцию и селективную иммуносупрессию [37]. Можно полагать, что гиперволемия, увеличение гидратации тканей направлены на снижение концентрации («разведение») ЭТС; гипоонкия развивается не только из-за «физиологического разведения крови», но в основном из-за перехода альбумина в интерстиций для связывания и переноса ЭТС в системы детоксикации; селективная иммуносупрессия может быть связана с потреблением факторов иммунитета в процессе постоянной борьбы с ЭТС. К приспособительным реакциям также можно отнести увеличение в системе мать — плод запасов общего белка и эритроцитов (универсальные сорбенты для переноски ЭТС) и количества лейкоцитов (усиление воспалительного ответа организма на токсическую агрессию) [38].

В норме к концу беременности коагуляционный потенциал нарастает за счет повышения в крови содержания факторов как внутреннего, так и внешнего пути свертывания крови, увеличения концентрации в плазме крови фибриногена и протромбинового индекса; в 37% случаев появляются активированные и в 4,8% — дегенерированные тромбоциты, в 15% наблюдений отмечается положительный этаноловый тест [39]. Авторы пришли к выводу, что обнаруженные изменения в системе гемостаза — проявление хо-

рошей адаптации, необходимой для остановки кровотечения после отделения плаценты. Специалисты соматической практики вышеуказанные нарушения гемостаза расценивают как проявления ДВС-синдрома в ответ на токсическую нагрузку [40].

По данным М.А.Репиной и соавт. (2002), активация и агрегационная способность тромбоцитов повышаются при усилении выраженности воспалительной реакции (а значит и ЭИ) организма женщины [41].

В.К.Чайка и Т.Н.Демина (2004) считают, что в основе многих осложнений, развивающихся у беременных, в частности гестоза, лежит повышенное содержание антифосфолипидных антител (АФА), которые нужны для нейтрализации антигенов, образующихся при повреждении мембран клеток [42]. Появление АФА у беременных даже в норме закономерно и определяет «шаткость» и повышенную чувствительность системы гемостаза при гестации к различным экзогенным и эндогенным воздействиям [43]. По данным авторов, АФА взаимодействуют с протеинами плазматических мембран тромбоцитов и эндотелиоцитов, вызывая соответственно тромбоцитопению и перестройку фенотипа клеток эндотелия в прокоагулянтную сторону. Помимо этого, АФА приводят к приобретенной недостаточности фибринолитических и антикоагулянтных факторов свертывания крови.

Таким образом, защитное появление АФА обеспечивает повреждение системы гемостаза даже при нормальном течении беременности. Не исключено, что, взаимодействуя с родственными антигенами мембран всех клеток системы мать — плод, АФА и обеспечивают необратимость формирования СЭИ (гестоза). Одним из доказательств этого является то, что у женщин с наличием АФА в крови в 97% случаев в плаценте находили фиксированные иммунные комплексы, в зоне отложения которых имело место усиление инволютивно-дистрофических процессов с нарушениями кровообращения, образованием тромбов и инфарктов [44].

Есть сообщения о том, что титр аутоантител к тканям различных органов матери и плода (мозга, почек и проч.) можно использовать в качестве диагностического критерия ЭИ и прогноза гестоза [45, 46].

Борьба системы мать — плод за существование при развитии СЭИ (гестоза) идет по типу «латания дыр», и защитные меры, как и в случае с АФА, усугубляют нарушения гомеостаза, вследствие чего возникает потребность в дополнительных усилиях по их компенсации. Решающим моментом при переходе от «нормы беременных» к патологии и формировании порочного круга

является вынужденное перемещение части воды с альбумином из сосудистого русла в ткани из-за накопления в них критической массы ЭТС. Для обеспечения кровотока в жизненно важных органах возникает спазм периферических сосудов, а в периферических тканях в ответ на гипоксию образуются новые ЭТС и т. д. [1].

Система гемостаза при эндотоксикозе претерпевает сложные изменения не только по причинам, указанным выше, но и вследствие прямого поражения всех ее функционально-структурных компонентов: стенок кровеносных сосудов (в первую очередь их интимы), клеток крови и плазменных ферментных систем (свертывающей, фибринолитической, калликреин-кининовой и др.) [47]. Защитная активация свертывающей системы крови и образование тромбов на периферии очагов поражения (например, очаги склероза при «старении» плаценты и др.) для отграничения последних сопровождаются потреблением факторов свертывания крови и нарушениями местного кровотока. При лизисе тромбов на фоне активации фибринолитической системы образуются токсичные продукты деградации фибрина/фибриногена, которые усугубляют порочный круг эндотоксикоза и способствуют развитию патологического фибринолиза [48].

В последние годы отдельные авторы связывают развитие позднего гестоза с синдромом системного воспалительного ответа организма (ССВО) [49, 50]. Воспалительная реакция в системе мать — плод является обязательной защитной мерой, так как при физиологической беременности и, особенно, при гестозе всегда велико количество погибающих клеток, что требует компенсаторного усиления функций систем, регулирующих процесс их утилизации при некрозе и апоптозе [1]. Нами установлено, что при формировании СЭИ у беременных и родильниц накопление в крови маркеров ЭИ (молекул средней массы — МСМ) опережает повышение показателя лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ). После курса эфферентной терапии содержание МСМ в крови снижалось быстрее, чем ЛИИ. То есть воспалительный ответ организма следует за развитием ЭИ, что подтверждено при обследовании и лечении пациенток с септическим абортom, перитонитом, у беременных с гестозом [51–53].

В то же время защитная воспалительная реакция ведет к накоплению в тканях избытка биологически активных веществ (в частности, провоспалительных, противовоспалительных интерлейкинов и др.), недоокисленных продуктов обмена [54]. Последующая интенсификация процессов ПОЛ способствует усилению деструктивных изменений в печени матери и плода, в мембранах эритроцитов с дополнительным накоплением ЭТС в системе мать — плод [55, 56].

Защитные реакции наблюдаются и в фетоплацентарном комплексе. Общеизвестно, что процесс «старения» плаценты, развитие в ней дистрофических и склеротических очагов сопровождается усилением компенсаторно-приспособительных реакций (повышение васкуляризации ворсин, образование синцитиальных узелков, пролиферация ткани ворсин и проч.). При внутриутробном инфицировании плода в его организме начинает вырабатываться иммуноглобулин А (в норме он отсутствует) и увеличивается синтез иммуноглобулина М (в норме его количество мало) [57].

Тяжелая гемолитическая болезнь при резус-конflikте, который нередко осложняется гестозом, проявляется эндотоксикозом у плода с компенсаторным образованием в печени очагов экстрамедуллярного кроветворения. Прогрессирующее увеличение размеров печени (из-за токсического отека, появления очагов кроветворения) сопровождается ухудшением ее функции, в частности белковообразующей. При гипопроотеинемии альбумина не хватает для транспортировки прямого билирубина в печень, в которой снижена и конъюгационная способность. При этом степень ЭИ у плода (и у матери) возрастает [58]. Данный пример показывает, что патологические процессы при формировании СЭИ и СПОН у матери и плода являются разносторонними и взаимообусловленными.

Крайней защитной мерой является самопроизвольное отторжение плодного яйца в интересах спасения жизни женщины. Порочный круг СЭИ может разорвать и насильственное окончание беременности. Однако в послеродовом (послеабортном) периоде возможно резкое ухудшение состояния женщины по причине усиления токсемии при выбросе ЭТС из депо и образования новых токсинов вследствие родового стресса, врачебных манипуляций, кровопотери [59]. Недаром 70% случаев материнской смертности приходится на послеродовой период, и основной

или сопутствующей причиной летального исхода является гестоз и его осложнения, к которым следует отнести ДВС-синдром и сепсис [60].

Резюмируя, подчеркнем несколько особенностей развития СЭИ при гестозе.

1. Патологический процесс повреждения клеток начинается при физиологическом состоянии беременности, и накопление ЭТС имеет длительный многофакторный характер. Система мать — плод активно противостоит возрастающим токсическим нагрузкам, но защитные возможности ее не беспредельны и напрямую зависят от количества исходных и сохраненных нормально работающих функциональных элементов в жизненно важных органах.

2. По достижении уровня «критической массы» ЭТС приводят к разбалансировке регулирующих гомеостаз систем. Прогрессирующие нарушения в системе мать — плод всегда вторичны, сочетанны и имеют универсальный полиорганно-полисистемный характер (почки, печень, плацента, иммунитет, гемостаз и проч.) аутокаталитической направленности. При этом патологический процесс не утрачивает связи с начальным повреждающим фактором — беременностью (в соматической практике при развитии СЭИ, СПОН первичный пусковой фактор, как правило, отходит на второй план и не играет роли в исходе заболевания).

3. После прерывания беременности возможно усугубление СЭИ и СПОН из-за накопления новых ЭТС и рикошетных реакций при выбросе токсинов из депо вследствие родового стресса, осложнений в родах, кровопотери, врачебных пособий. Новая волна токсемии на фоне истощенных длительной борьбой функций систем жизнеобеспечения (гематологической, гемостазиологической, иммунитета и проч.) может существенно ухудшать прогноз вследствие возможных осложнений в виде коагулопатического кровотечения, сепсиса (при активации собственной микрофлоры или при инфицировании госпитальной микрофлорой).

ЛИТЕРАТУРА

1. *Ветров В.В.* Эфферентная терапия и аутодонорство в акушерском стационаре. — СПб., 2003. — 164 с.
2. *Ерехин И.А., Шашков Б.В.* Эндотоксикоз в хирургической клинике. — СПб., 1995. — 303 с.
3. *Строганов В.В.* Усовершенствованный профилактический метод лечения эклампсии. — Л., 1940. — 101 с.
4. *Грищенко В.И.* Современные методы диагностики и лечения позднего токсикоза беременных. — М., 1977. — 192 с.
5. *Айламазян Э.К.* О классификации позднего токсикоза беременных // Акуш. и гин. — 1988. — № 12. — С. 56–58.
6. *Ариац Ф.* Беременность и роды высокого риска: Пер. с англ. — М., 1989. — 656 с.
7. *Кулаков В.И., Иванов И.П., Чернуха Е.А. и др.* Профилактика, ранняя диагностика, лечение позднего токсикоза (гестоза) и реабилитационные мероприятия после родов: Методические указания. — М., 1987. — 30 с.
8. *Савельева Г.М., Кулаков В.И., Серов В.Н. и др.* Современные подходы к диагностике, профилактике и лечению гестоза: Метод. реком. № 99/80. — М., 2000. — 29 с.
9. *Репина М.А.* Гестоз как причина материнской смертности // Журн. акуш. и жен. бол. — 2000. — Т. LIX, Вып. 3. — С. 11–18.

10. *Флоренсов В.В.* Патогенетические механизмы задержки внутриутробного развития плода (профилактика, диагностика, акушерская тактика): Автореф. дисс... канд. мед. наук.— Иркутск, 2004.
11. *Heilmann L., Rath W., Pollow K.* Hemorrhological changes in women with severe preeclampsia // *Clin. Hemorheol. Microcirc.*— 2004.— Vol. 31, № 1.— P. 49–58.
12. *Tranguilli A., Giannubilo S., Bezzecheri V. et al.* Amniotic levels of nitric oxide and vascular endothelial growth factor in pregnancy with subsequent intrauterine fetal death // *Europ. J. Obstet. Gynecol. Reprod.*— 2004.— Vol. 114, № 2.— P. 162–165.
13. *Жирова Н.В.* Особенности течения беременности у женщин в зависимости от функционального состояния сосудистого эндотелия и его роль в формировании хронической плацентарной недостаточности: Автореф. дисс... канд. мед. наук.— Барнаул, 2004.
14. *Diejomaoh F., Omu A., Al-Busiri N. et al.* Nitric oxide production is not altered in preeclampsia // *Arch. Gynecol. Obstet.*— 2004.— Vol. 269, № 4.— P. 237–243.
15. *Медвинский И.Д., Зислин Б.Д., Юрченко Л.Н.* Концепция развития полиорганной недостаточности на модели гестоза // *Анест. и реаниматол.*— 2000.— № 3.— С. 48–52.
16. *Серов В.Н., Маркин С.А., Лубнин А.Ю.* Эклампсия.— М., 2002.— 464 с.
17. *Петров-Маслаков М.А., Сотникова Л.Г.* Поздний токсикоз беременных.— Л., 1971.— 215 с.
18. *Шифман Е.М.* Преэклампсия, эклампсия, HELLP-синдром.— Петрозаводск, 2002.— 430 с.
19. *Ветров В.В.* Этиология позднего гестоза с позиции о синдроме эндогенной интоксикации // *Эфферентная терапия.*— 2004.— Т. 10, № 2.— С. 5–10.
20. *Репина М.А.* Ошибки в акушерской практике.— Л., 1988.— 248 с.
21. *Долгих В.Т.* Общая патофизиология.— Нижний Новгород, 1997.— 108 с.
22. *Беляков Н.А., Мирошниченко А.Г., Малахова М.Я., Изотова О.Г.* Верификация эндотоксикоза у больных с разлитым перитонитом // *Эфферентная терапия.*— 1995.— Т. 1, № 2.— С. 14–19.
23. *Малахова М.А.* Эндогенная интоксикация как отражение компенсаторной перестройки обменных процессов в организме // *Эфферентная терапия.*— 2000.— Т. 6, № 4.— С. 3–14.
24. *Воинов В.А.* Эфферентная терапия. Мембранный плазмаферез.— СПб., 2002.— 272 с.
25. *Зильбер А.П.* Респираторная медицина.— Петрозаводск, 1996.— 132 с.
26. *Marshall J.C.* Inflammation, coagulopathy and the pathogenesis of multiple organ dysfunction syndrome // *Crit. Care Med.*— 2001.— Vol. 29, № 7.— P. 99–106.
27. *Ветров В.В.* Гестоз и эфферентная терапия.— СПб., 2000.— 104 с.
28. *Сторожук П.Г., Ермошенко Б.Г., Быков И.М. и др.* Состояние антиоксидантной системы крови у женщин в до-, и послеродовом периодах и при кесаревом сечении // *Intern. J. Immunorehabilitation.*— 2002.— Т. 4, № 2.— С. 234–240.
29. *Burton G.J., Jauniaux E.* Placental oxidative stress: From miscarriage to preeclampsia // *J. Soc. Gynecol. Invest.*— 2004.— Vol. 11, № 6.— P. 342–352.
30. *Беляков Н.А.* Эндогенные интоксикации и лимфатическая система // *Эфферентная терапия.*— 1998.— Т. 4, № 2.— С. 14–19.
31. *Кулаков В.И., Серов В.Н., Абубакирова А.М. и др.* Интенсивная терапия в акушерстве и гинекологии (эфферентные методы).— М., 1998.— 206 с.
32. *Serdar Z., Qur E., Develioglu O. et al.* Placental and decidual lipid peroxidation and antioxidant defenses in preeclampsia — Lipid peroxidation in preeclampsia // *Pathophysiology.*— 2002.— Vol. 9, № 1.— P. 21–25.
33. *Madaçli R., Benian A., Aydin S. et al.* The plasma and placental levels of malondialdehyde, glutathione and superoxide dismutase in pre-eclampsia // *J. Obstet. Gynaecol.*— 2002.— Vol. 22, № 5.— P. 447–480.
34. *Ветров В.В.* Гестоз с почечной недостаточностью: вопросы патогенеза, клиники и лечения: Автореф. дисс... д-ра мед. наук.— СПб., 1995.
35. *Пестряева Л.А.* Разработка информативных лабораторных критериев в оценке степени тяжести эндогенной интоксикации при патологически протекающей беременности: Автореф. дисс... канд. мед. наук.— М., 2002.
36. *Чаленко В.В., Редько А.А., Андожская И.В., Пастухова Н.К.* Флуоокоррекция.— СПб., 2002.— 586 с.
37. *Серов В.Н., Маркин С.А.* Критические состояния в акушерстве. Руководство для врачей.— М., 2003.— 704 с.
38. *Ветров В.В., Башмакова Н.В., Ерофеев Е.Н. и др.* Гестоз с позиции современного учения о эндогенной интоксикации организма // *Mat. 36-го ежегодного международного общества по изучению патофизиологии беременности организации гестоза.*— М., 2004.— С. 37–38.
39. *Шмаков Р.Г., Савушкин А.В., Сидельникова В.М., Василенко И.А.* Сравнительная оценка адаптационных изменений системы гемостаза и морфофункциональных характеристик тромбоцитов во время беременности // *Акуш. и гин.*— 2003.— № 3.— С. 17–20.
40. *Котомина Г.Л.* Коагулопатии при критических состояниях в анестезиологической и реаниматологической практике (патогенез, диагностика, лечение): Уч. пос.— СПб., 2000.— 35 с.
41. *Репина М.А., Крылова Н.Ю., Митченко Г.В., Корнилова Я.А.* Значение системной энзимотерапии в комплексном лечении гнойно-воспалительных образований придатков матки // *Журн. акуш. и жен. бол.*— 2002.— Т. LI, Вып. 1.— С. 46–53.
42. *Чайка В.К., Демина Т.Н.* Антифосфолипидный синдром.— Донецк: Норд-Пресс, 2004.— 236 с.

43. Макацария А.Д., Мищенко А.Л., Бицадзе В.О., Маров С.В. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови в акушерской практике.— М., 2002.— 496 с.
44. Зубжицкая Л.Б., Тышкевич О.В., Аржанова О.Н. и др. Иммуноморфологическое состояние плаценты у женщин с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом при циркуляции в плазме крови антифосфолипидных антител разных классов // Мат. 5-го Российского форума «Мать и дитя».— М., 2003.— С. 72–73.
45. Радзинский В.Е., Галина Т.В., Хахва Н.Т. Прогнозирование гестоза в ранние сроки беременности // Мат. 5-го Российского форума «Мать и дитя».— М., 2003.— С. 180.
46. Садчиков Л.В., Архангельский С.М., Елютин Д.В. Прогноз течения и исхода тяжелого гестоза при оперативном родоразрешении // Вестн. интенс. тер.— 2003.— № 1.— С. 31–36.
47. Воробьев А.И., Городецкий В.М., Шулутко Е.М., Васильев С.В. Острая массивная кровопотеря.— М., 2001.— 176 с.
48. Баркаган З.С. Гемореологические заболевания и синдромы.— М., 1988.— 518 с.
49. Киншт Д.Н., Верецагина Е.И., Пасман Н.М. Клинико-биохимические аспекты системной воспалительной реакции при гестозе // Перинатальная анестезиология и интенсивная терапия матери, плода и новорожденного: Сб. науч. тр.— Екатеринбург, 1999.— С. 105–108.
50. Redman C.W., Saks G.P., Sargent I.L. Preeclampsia: an extensive maternal inflammatory response to pregnancy // Amer. J. Obstet. Gynecol.— 1999.— Vol. 189, № 2.— P. 499–506.
51. Бутаев Г.К. Применение гемосорбционных технологий в лечении позднего гестоза: Автореф. дисс... канд. мед. наук.— СПб., 2003.
52. Никифоровский Н.К., Степанькова Е.А., Мельникова А.Б. Диагностика и лечение эндогенной интоксикации при остром воспалении придатков матки // Акуш. и гин.— 2003.— № 4.— С. 39–42.
53. Чурляев Ю.А., Шукевич Л.Е., Григорьев Е.В., Михайловичев Ю.И. К вопросу о возможностях оценки и интенсивной терапии синдрома эндогенной интоксикации при абдоминальном сепсисе // Вестн. интенс. тер.— 2003.— № 3.— С. 45–47.
54. Грачев С.В., Пак С.Г., Малов В.А., Городнова Е.А. Современные аспекты патогенеза сепсиса // Тер. арх.— 2003.— № 11.— С. 84–89.
55. Сотникова Л.Г., Наумов А.В., Кузнецова В.А. Значение некоторых показателей липидной пероксидации эритроцитарных мембран при позднем токсикозе беременных // Акуш. и гин.— 1986.— № 4.— С. 20–22.
56. Сизякова Г.Л. Метаболизм глюкозы в печени плода, развившегося в условиях нарушения маточно-плацентарного кровообращения: Автореф. дисс... канд. мед. наук.— Челябинск, 1990.— 24 с.
57. Анетова Е.С. Критерии диагностики внутриутробной инфекции у новорожденных детей // Вопр. охр. мат.— 1978.— № 1.— С. 17–18.
58. Мордохович А.С. Беременность и роды при изоиммунизации.— Ташкент, 1972.— 145 с.
59. Ветров В.В. HELLP-синдром (обзор литературы) // Эфферентная терапия.— 2003.— Т. 9, № 2.— С. 10–15.
60. Бурдули Г.М., Фролова О.Г. Репродуктивные потери.— М., 1997.— 188 с.

Поступила в редакцию 10.02.2005 г.
Рецензент М.А.Репина.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК 615.24:546.26:615.373

БИОЛИЗАЦИЯ ПОВЕРХНОСТИ ВЫСОКОАКТИВНЫХ УГЛЕРОДНЫХ АДсорбЕНТОВ КОНФОРМЕРАМИ ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО СЫВОРОТОЧНОГО АЛЬБУМИНА *

*В.В.Сарнацкая, Л.А.Юшко, Л.Н.Корнеева, Л.А.Сахно, В.Н.Масленный, Е.А.Снежкова,
С.В.Михаловский¹, В.Г.Николаев*

Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им.Р.Е.Кавецкого НАН
Украины, Киев, Украина¹; Брайтонский Университет, Брайтон, Великобритания

BIOLYSATION OF THE SURFACE OF HIGHLY ACTIVE CARBON ADSORBENTS BY CONFORMERS OF HUMAN SERUM ALBUMIN

*V.V.Sarnatskaya, L.A.Yushko, L.N.Korneyeva, L.A.Sakhno, V.N.Maslenny, E.A.Snezhkova,
S.V.Mikhailovsky, N.G.Nikolayev*

Kiev, Ukraine; Brighton University, Brighton, Great Britain

© Коллектив авторов, 2005 г.

В результате проведенных исследований было показано, что биолизация поверхности высокоактивных углеродных гемосорбентов конформерами альбумина, полученными путем изменения ионных атмосфер или принудительным лигандированием сайт-специфическими лигандами, в частности каприлатом натрия, можно получать диффузионно «прозрачные» покрытия гемосорбентов, позволяющие в полной мере сохранить сорбционные свойства углеродного ядра в отношении белоксвязанных метаболитов и токсинов. Этот подход может оказаться полезным для усовершенствования классического метода использования альбуминового покрытия для повышения биосовместимости углеродных гемосорбентов.

As a result of investigations that were carried out it was shown that biolysation of the surface of highly active carbon hemosorbents by conformers of albumin obtained by changing ionic atmospheres or compulsory liganding of site-specific ligands, particularly sodium caprilate, it is possible to obtain diffusively «transparent» coatings of hemosorbents which allows to preserve completely sorption properties of carbon nucleus in relation to albumin-fixed metabolites and toxins. This approach can prove to be useful for improvement of the classical method of using albuminous coating for increasing biocompatibility of carbon hemosorbents.

ВВЕДЕНИЕ

Техника экстракорпоральной детоксикации, базирующаяся на использовании высокоактивных углеродных адсорбентов, является перспективным подходом в лечении пациентов с острой и хронической почечной и печеночной, а также мультиорганной недостаточностью. Мембранные методы детоксикации, такие как гемодиализ или ультрафильтрация, равно как и традиционные сорбционные технологии, не способны обеспечить эффективное выведение из организма токсичных соединений, прочно связанных с белками-носителями, что заставляет искать новые подходы к решению этой практической задачи [1].

Активированные угли являются, вероятно, наиболее эффективными неспецифическими адсорбентами для удаления токсинов, накапливающихся в организме больного [2], однако необходимо учитывать, что их детоксикационные возможности находятся в тесной связи с некоторыми ограничениями, касающимися их биосовместимости. Разработка углеродных адсорбентов, сочетающих в себе высокую эффективность и биосовместимость и предназначенных для глубокой очистки мембран клеток крови и плазмы пациентов, остается на сегодняшний день чрезвычайно актуальным вопросом.

В течение последних 10–15 лет арсенал средств и методов сорбционной терапии значительно из-

* Работа выполнена в рамках программы NATO SCIENCE PROGRAMME Cooperative Science and Technology Sub-Programme COLLABORATIVE LINKAGE GRANT LST.CLG Ref. № 978860.

менился и на первый план вышли проблемы синтеза специфических гемо- и плазмосорбентов, в связи с чем придание углеродной матрице тех или иных специфических свойств, а также покрытие ее поверхности биосовместимыми природными или синтетическими полимерами составляет существенный элемент современной техники эфферентной терапии. Ранее было показано, что покрытие, например, биологически активными полимерными оболочками (микрокапсулирование) [3] является перспективным методом для придания адсорбентам дополнительных полезных свойств и устранения вредных [4]. Такой подход был с успехом применен для «облагораживания» поверхности активированных углей, снижения генерирования пылевых частиц, повышения совместимости с кровью и плазмой, а также для придания им некоторых свойств селективной адсорбции [5]. Однако присутствие на поверхности углеродного ядра полимерного слоя существенно ограничивало круг поглощаемых веществ вследствие ухудшения кинетических параметров адсорбции и появления диффузионного сопротивления на поверхности раздела фаз между адсорбентом и содержащим адсорбаты раствором [6]. Такие адсорбенты практически теряли способность удалять прочно связанные гидрофобные соединения, поглощение которых требует быстрой кинетики массообмена [2].

Исключением из этого правила в каком-то смысле может служить человеческий сывороточный альбумин (ЧСА), нанесение которого на поверхность углеродной матрицы вызывает улучшение ее сорбционных характеристик в отношении ряда протеинотропных токсинов, например неконъюгированного билирубина [7]. Однако это возможно лишь в том случае, когда степень активности углеродного ядра значительно уступает акцепторной способности самого альбуминового покрытия. Высокое качество углеродные структуры с большой суммарной площадью внутренней поверхности, покрытые слоем ЧСА, в значительной мере теряют свой сорбционный потенциал, особенно когда это касается экстракции липофильных лигандов с высокими константами ассоциации с белками-носителями [7]. Этого, вероятно, можно избежать, используя имеющиеся данные о структурно-функциональных особенностях различных изомеров альбумина и подбирая в качестве покрытия углеродной матрицы такие конформеры, которые позволят сохранить, а в некоторых ситуациях и усилить ее сорбционный потенциал.

Молекулы альбумина в водной среде представляют собой динамические структуры, способные претерпевать различные конформационные перестройки. Ряд авторов, исследовавших альбумин методом водород-дейтериевого обмена, об-

наружили значительную дисперсию скоростей обмена подвижных протонов белка [8, 9]. На основании этих данных было выдвинуто предположение о том, что молекула ЧСА обладает высокой конформационной подвижностью, которая обусловлена некооперативными движениями отдельных ее сегментов, возникающими, главным образом, вблизи поверхности белковой глобулы. Среди всех протеинов, не обладающих ферментативной активностью, альбумин характеризуется наиболее быстрым водород-дейтериевым обменом, что подтверждает гипотезу о структурных флюктуациях молекулы ЧСА как необходимом этапе в процессе связывания низкомолекулярных соединений, причем наличие медленно обменивающейся фракции протонов дает информацию о доступности отдельных участков ЧСА для молекул растворителя [10].

В отсутствие лигандов альбумин также способен претерпевать конформационные сдвиги, что обусловлено значительным количеством титруемых групп, обеспечивающих появление структурных изомеров белка в разных диапазонах значений pH окружающей среды.

Еще в 50-е годы было обнаружено, что в интервале pH от 4,5 до 3,5 для ЧСА характерны конформационные переходы от N-формы, имеющей нормальную изофоретическую подвижность, в F-форму (от английского «fast»), движущуюся быстрее в изоэлектрическом поле [11]. Такой N-F-переход возникает в результате кооперативного протонирования карбоксильных групп и нарушения внутримолекулярных междоменных связей, при этом количество α -спиралей уменьшается с 52% до 44%. Авторы показали, что фрагмент бычьего сывороточного альбумина (БСА), включающий в себя аминокислотные остатки 1–385 (домены I и II), в отличие от фрагмента 377–585 (III домен), а также от самой молекулы БСА, не способен к конформационному N-F-переходу, что указывает на определяющую роль C-концевого участка в этом процессе. Другие авторы, изучавшие механизм «кислотного» перехода альбумина с помощью методов кругового дихроизма и флуоресценции, подтвердили, что белок утрачивает свою нативную упаковку и претерпевает структурную реорганизацию, в значительной мере затрагивающую III домен молекулы белка [12]. М.У.Кхан в 1986 г. изолировал III домен бычьего сывороточного альбумина и подверг его кислотной обработке, показав при этом, что механизм N-F-перехода заключается в отдалении III домена от остальной части молекулы БСА с последующей его трансформацией в диапазоне pH 3,5–4,5 [13]. С.N.Cornel и L.J.Karlan для доказательства возникновения структурных перестроек в молекуле альбумина при N-F-переходе ссылаются на данные, свидетельствующие о том, что расщели-

на между доменами при понижении рН значительно раскрывается, вызывая тем самым изменение микроокружения сульфгидрильной группы, находящейся внутри нее [14].

J.F.Foster и соавт. (1977), изучавшие конформационные перестройки, возникающие в молекуле альбумина при изменении рН в диапазоне от 6,0 до 9,0, сделали вывод о том, что так называемый N-B-щелочной переход (от английского «natural to base transition») не вызывает таких значительных изменений в структуре белка, как кислотный [15]: в В-форме количество α -спиралей снижается всего лишь на 3% [16]. В физиологическом диапазоне рН N- и В-формы сосуществуют, находясь в динамическом равновесии. Вследствие эндогенных эффектов это равновесие может смещаться, вызывая тем самым изменение свободной концентрации и тканевой доступности метаболитов и лекарственных препаратов, транспортируемых альбумином.

Молекулярный механизм N-B-перехода остается до конца не выясненным. Существуют отдельные экспериментальные данные, согласно которым щелочной рН индуцирует конформационные изменения в разных доменах молекулы альбумина [17]. Этот феномен изучался с использованием домен-специфичных лигандов: хлороформа, билирубина и диазепама, характерных для I, II и III доменов соответственно [18]. Методом кругового дихроизма при длине волны 250–200 нм было показано, что в щелочной области (рН 7,5–13,5) процесс изменения конформации имеет двухступенчатый характер: 1) N-B-переход (рН 7,5–9,0) и 2) В-U-переход (рН 11,0–13,5). При увеличении рН среды связывание хлороформа постепенно снижалось, в то время как связывание диазепама оставалось без изменений. Что касается билирубина, акцепция этого метаболита при повышении рН до 11,0 плавно увеличивалась, а при переходе от рН 11,0 к рН 11,5 начинала снижаться и достигала величины, полученной при физиологическом рН. Дальнейшее увеличение рН еще более негативно влияло на связывание билирубина, приводя к полному его прекращению при достижении рН 12,5.

Полученные экспериментальные данные позволяют предположить, что наиболее выраженным изменениям во время N-B-щелочного раскручивания подвергается II домен. При этом молекула белка изменяет свою конформацию таким образом, что становится более «удобной» и «адаптированной» к молекулярной структуре пигмента, о чем свидетельствует значительное увеличение связывания билирубина с альбумином при защелачивании. Однако высокое значение рН 12,5 вызывает существенную потерю вторичной структуры протеина и, как следствие, отсутствие взаимодействия с ЧСА с билирубином.

T.Kosa и соавт. (1998) [19] изучали механизмы структурных изменений и лигандсвязывающих свойств альбумина при рН-зависимом N-B-переходе с использованием методов дифференциальной сканирующей калориметрии и спектроскопии. В качестве сайт-специфических зондов авторы выбрали варфарин, фенилбутазон и диазепам. Было обнаружено, что ЧСА утрачивает свою конформационную стабильность при щелочном рН, что, вероятно, является следствием деструкции солевых мостиков между I и III доменами. K.Yamasaki и соавт. (1999) [20] методом равновесного диализа и флюоресцентной спектроскопии проследили взаимосвязь между двумя основными лекарственными центрами связывания (Site I и Site II) при N-B-переходе. Авторы считают, что при щелочной изомеризации альбумина расстояние между Trp-214, являющимся характерным аминокислотным остатком Site I, и Tyr-411, расположенным в Site II, увеличивается на 6 Å, и следовательно механизм имеющего место рН-зависимого антагонизма связывания между суб-Site Ib и Site II заключается в трансмиссии лиганд-индуцированных аллостерических эффектов от одного сайта к другому, а также в модификации пространственного окружения первого и второго центров связывания. Кроме этого, было показано, что при щелочном переходе альбумина, затрагивающем в основном N-терминал, возникает небольшая потеря спиральности и молекулярной жесткости белка, а конечным результатом конформационных перестроек в диапазоне рН от 6,0 до 9,0 является значительное увеличение связывающей способности варфаринового сайта (Site I) при полном отсутствии изменения активности Site II [21].

S.Kasai-Morita и соавт. [22] еще в 1987 г. зафиксировали увеличение квантового выхода варфарин-альбуминового комплекса при смещении рН от 6,2 до 9,0, что, по мнению авторов, связано с возникновением пространственного ограничения варфаринсвязывающего центра, расположенного в Site I альбумина. Вследствие этого колебания варфариновой молекулы лимитируются, что и приводит к усилению взаимодействия с белком [23]. В Site II основными аминокислотными остатками, играющими важную роль в процессах связывания, являются Tyr и Lys, а сам аффинный центр состоит из катионного участка, расположенного на поверхности глобулы альбумина и гидрофобной расщелины, адаптированной под соединения с ароматическими кольцами. Было показано, что связывание бензодиазепинов, основным центром которых является Site II, расположенный в III домене, индифферентно к конформационным изменениям, вызванным N-B-переходом [24–26], а комплексообразование лидокаина и тестостерона с В-конформером альбумина

даже несколько увеличивается при сдвиге рН в щелочную область [27, 28].

M. Benz и соавт. (1997) [29] установили зависимость между активностью 5-липооксигеназы, лейкоцитов в воспалительных экссудатах и ингибирующим действием альбумина. Было зафиксировано увеличение положительного влияния ЧСА в интервале рН 7,4–8,2, в котором альбумин подвергается структурным изменениям. Авторы считают, что при воспалении экстравазация альбумина и изменения рН являются основными факторами в регулировании инфламаторных реакций, супрессирующих высвобождение лейкотриенов.

Учитывая вышесказанное, можно предположить, что использование в качестве покрытия углеродных адсорбентов конформеров альбумина, обладающих определенными структурно-функциональными свойствами, полученными в результате изменения ионной и лигандной атмосферы, может оказаться перспективным для усиления обмена между адсорбатом, белковым покрытием и углеродной матрицей, а также для достижения высокой биосовместимости, нулевого диффузионного сопротивления на поверхности высокоактивного углерода и быстрой кинетики массообмена.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В работе были использованы следующие реактивы: октаноат натрия, неконъюгированный билирубин, холевая и дезоксихолевая кислота, липополисахарид (*Escherichia coli* Serotype Oil 1:B4), стеариновая и пальмитиновая кислота, гиппуровая кислота, индоксил сульфат, 3-карбокси-4-метил-5-пропил-2-фуранпропионовая кислота (СМРФ) («Sigma», США), фенол («Reanal», Венгрия). Остальные реактивы имели квалификацию «чистый для анализа» и использовались без дополнительной очистки.

Термограммы плавления препаратов альбумина и комплексов ЧСА-лиганд записывались на дифференциальном адиабатическом сканирующем микрокалориметре (ДАСМ-4) (Институт биологического приборостроения РАМ, Пушкино, Россия).

Конформеры альбумина были получены путем изменения ионной атмосферы белка с использованием 1 н. HCl или 1 н. NaOH, а также путем лигандирования октаноатом натрия. Активированный углеродный адсорбент инкубировался в растворе конформера в течение 12 часов при температуре 4° С, а затем тщательно отмылся изотоническим натрий-фосфатным буферным раствором (рН 7,2) до полного отсутствия следов белка в надосадочной жидкости.

Изучение адсорбции неконъюгированного билирубина, холевой и дезоксихолевой кислоты,

стеариновой и пальмитиновой кислот, гиппуровой кислоты, индоксил-сульфата, СМРФ и фенола на непокрытых и покрытых конформерами альбумина активированных углеродных адсорбентах проводилось путем перфузии рабочего раствора, содержащего комплекс альбумин-лиганд, через колонку объемом 10 см³ со скоростью 1,25 мл/мин в течение 4 часов. Концентрацию билирубина, альбумина и фенола определяли общепринятыми методами [30–32]. Содержание гиппуровой кислоты, индоксил сульфата и СМРФ контролировали методом HPLC [33]. Для определения адсорбции эндотоксина на покрытой и непокрытой углеродной матрице проводили перфузию рабочего раствора через колонку объемом 5 мл в течение 2 часов. Скорость перфузии составляла 0,625 мл/мин.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Основная задача данной работы состояла в изучении возможности и целесообразности использования альбумина и его конформеров в качестве покрытия высокоактивных углеродных адсорбентов для повышения их биосовместимости и снижения сопротивления на границе раздела фаз между углем и адсорбатом при условии сохранения сорбционного потенциала углеродной матрицы в отношении ряда белоксвязанных токсинов, характерных для печеночной и почечной недостаточности.

В опытах были использованы три конформера альбумина, полученные при различных значениях рН: N- (рН 6,0–7,2), F- (рН 4,0) и В-конформер (рН 8,0–9,0). Структурные изменения, сопровождающие рН-зависимые переходы ЧСА, регистрировались методом дифференциальной сканирующей микрокалориметрии. Для анализа полученных данных процесса термоденатурации альбумина и его изомеров проводилось изучение эндотерм плавления двух его рекомбинантных доменов (II и III), любезно предоставленных доктором Dockal из Института прикладной микробиологии (Вена, Австрия).

Как видно из рис. 1, термограмма плавления доменов II и III представляет собой монопик с температурой плавления T 77° С и 63° С соответственно. Амплитуда подъема обеих эндотерм над базовой линией оказалась существенно ниже, характерной для кривой термоденатурации ЧСА, несмотря на то, что в подвергнутых плавлению пробах рекомбинантных доменов концентрация белка в 3–5 раз превышала таковую для препаратов, содержащих полную молекулу альбумина.

Это обстоятельство свидетельствует о важной роли внутримолекулярных междоменных связей, на разрушение которых во время термического воздействия затрачивается энергия, дополнитель-

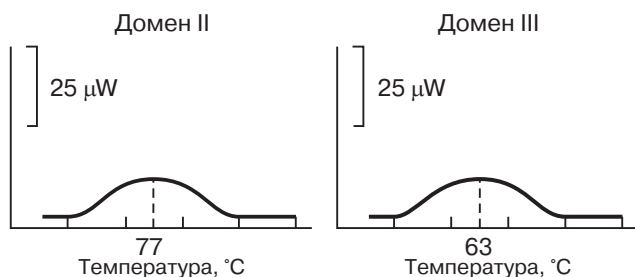


Рис. 1. Термограммы плавления II и III доменов молекулы сывороточного альбумина.

ная к той, которая необходима для плавления отдельных доменов, образующих молекулу альбумина. Это отражается в виде четко выраженного максимума с достаточно высокой теплоемкостью, характерной для нативной молекулы человеческого сывороточного альбумина (рис. 2б).

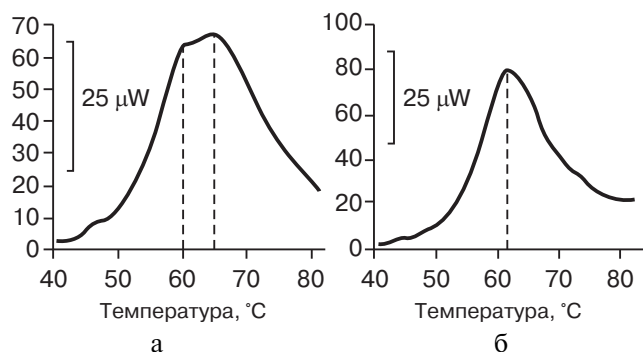


Рис. 2. Термограммы плавления N-конформеров обезжиренного человеческого сывороточного альбумина.

Необходимо отметить интересную особенность плавления рекомбинантных доменов II и III, а именно: II домен плавится при более высокой температуре, чем III (см. рис. 1), что, вероятно, является структурной особенностью самой молекулы ЧСА, U-образная модель которой, читаемая слева направо, начинается именно с III домена [34]. В процессе плавления мы видим последовательную термоденатурацию III, II и I доменов. Следовательно, метод дифференциальной сканирующей микрокалориметрии позволяет не только оценить степень лигандной нагрузки альбумина [35], но и увидеть морфологию самой молекулы ЧСА в процессе ее раскручивания под воздействием высоких температур, а также определить лигандирование отдельных связывающих сайтов, расположенных в том или ином домене.

N-конформеры обезжиренного альбумина были получены при pH 6,0 и 7,2. Эндотерма плавления ЧСА при pH 6,0 характеризуется слабо выраженной бимодальностью с температурами соответствующих максимумов T_1 60°C и T_2 65°C (рис. 2а). Вероятнее всего, это связано с «приоткрытием» самой глобулы, вызванным деструкци-

ей связей между концевыми I и III доменами, когда молекула становится более «уязвимой» при нагреве, что и выражается в смещении эндотермы в область более низких температур. При физиологическом значении pH (pH 7,2) кривая денатурации представляет собой монопик с температурой плавления ($T_{пл.}$) в районе $61 \pm 0,5^\circ\text{C}$ с маловыраженным «плечом» в области более высоких температур (см. рис. 2б). Более узкий характер эндотермы может служить доказательством компактности структуры альбуминовой глобулы, наличием большого числа внутримолекулярных связей между тремя доменами и более высокой кооперативностью плавления всех трех доменов.

Рис. 3 демонстрирует кривую плавления F-конформера ЧСА. Из рисунка видно, что при F-смещении происходит расщепление молекулы

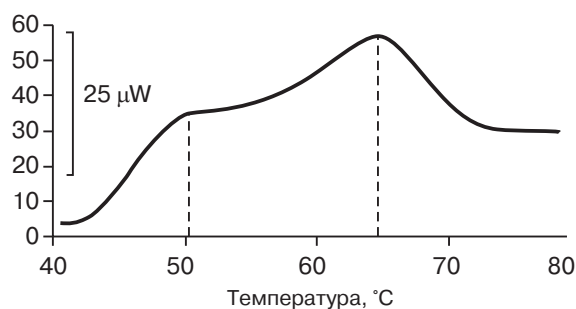


Рис. 3. Термограмма плавления F-конформера человеческого сывороточного альбумина.

на две части, состоящие, согласно данным литературы [36], из доменов I + IIa (T_2 65°C) и доменов IIb + III (T_1 51°C). Раскручивание молекулярной глобулы ЧСА при снижении pH среды отражается на характере кривой плавления, которая становится еще более вытянутой вдоль оси температур, имеет более низкую амплитуду подъема обоих максимумов по сравнению с термограммой, характерной для N-конформеров (см. рис. 2). Асимметричность и расширение молекулы F-конформера (pH 4,0), согласно экспериментальным данным, полученным в разных лабораториях, связаны с переносом протонов карбоксильных групп, потерей компактности упаковки молекулы, с демаскировкой трех из пяти боковых цепей Туг, смещением спектра абсорбции в коротковолновую область и большей доступностью всей площади поверхности белка для молекул растворителя.

F-трансформация глобулярной упаковки ЧСА, представленная двумя большими фрагментами белка, свидетельствует о драматических внутримолекулярных изменениях альбумина, в большей степени относящихся к C-терминалу домена III. Этот домен, в отличие от остальной части молекулы, раскручивается и теряет свою

спиральность, что приводит к снижению его температуры плавления на 13°C .

В-конформация характеризуется структурной неустойчивостью, потерей естественной жесткости белка, затрагивающие в основном N-терминал, увеличением доступности некоторых Tyr остатков, уменьшением количества дисульфидных связей и снижением флюоресценции Trp остатка в области рН от 8,0 до 9,0. Большинство исследователей, изучающих альбумин, интересуют свойства именно В-конформеров, так как щелочная конформация имеет физиологическое значение, связанное с транспортом лигандов.

На рис. 4 представлена термограмма плавления В-конформера ЧСА, на которой видны основной пик, расположенный в области высоких температур ($T_2 72 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$), и маленький, находящийся в левой области эндотермы ($T_1 59 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$). Из рисунка видно, что структурные изменения, возникающие при щелочном значении рН 8,0, за-

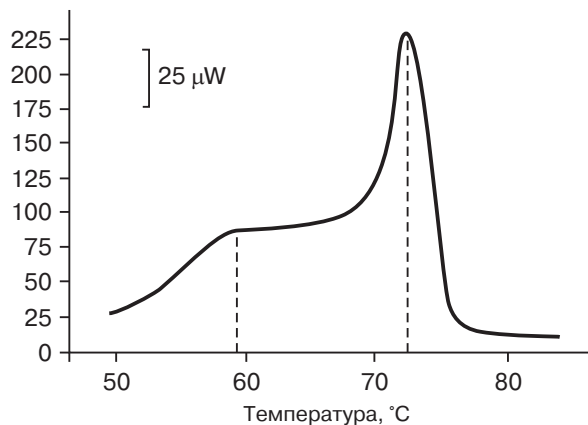


Рис. 4. Термограмма плавления В-конформера (рН 8,0) человеческого сывороточного альбумина.

трагивают преимущественно домен II, а также домен I (см. второй максимум на рис. 4), при этом изменения в структуре III очень невелики (температура плавления ниже на 3°C , см. рис. 1), что хорошо согласуется с данными литературы, изложенными во введении. Увеличение расстояния между Trp-214 и Tyr-411 (Site II), разрушение солевых мостиков между I и III доменами и существенное отдаление C концевой участка от N считаются характерными для щелочной обработки альбумина. Увеличение связывающей способности субдомена IА в отношении Site I-специфичных лигандов вследствие повышения пластичности структуры альбумина является важным моментом при выборе оптимального покрытия для углеродных адсорбентов для эффективного удаления из крови и плазмы пациентов с печеночной и почечной недостаточностью таких трудновыводимых метаболитов, какими являются неконъюгированный билирубин и 3-карбоксит-4-метил-5-пропил-2-фуранпропионовая кислота.

Покрытие высокоактивного пирополимера ГСГД (с объемом сорбционных пор по бензолу $V_s 2,7 \text{ см}^3/\text{г}$ и насыпным весом $g 0,098 \text{ г}/\text{см}^3$) N-, F- и В-конформерами альбумина проводилось путем погружения гранул адсорбента в раствор, содержащий соответствующий изомер ЧСА. Время экспозиции при температуре 4°C составляло 24 ч. Насыщенный конформером уголь переносили в колонку объемом 10 см^3 (соотношение высота : диаметр 7 : 2) и тщательно отмывали путем перфузии 100 мл изотонического раствора натрия хлорида до нулевой концентрации белка на выходе из колонки.

Экспериментальные данные по адсорбции неконъюгированного билирубина из альбуминсодержащих растворов с использованием покрытого конформерами ЧСА пирополимера ГСГД представлены на рис. 5. Пробы отбирались на выходе из колонки и в пуле на 240-й минуте перфузии.

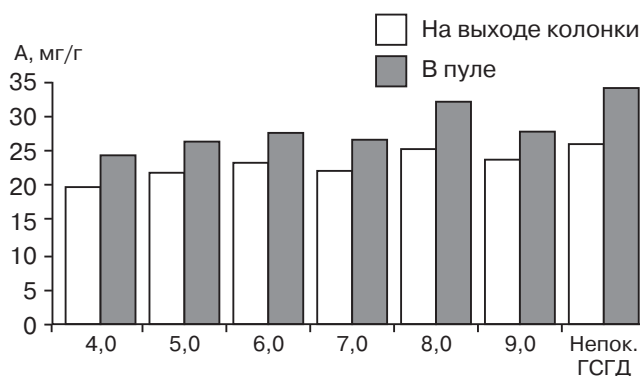


Рис. 5. Адсорбция неконъюгированного билирубина из альбуминсодержащего раствора на высокоактивной углеродной матрице ГСГД с иммобилизованными конформерами альбумина, полученными в диапазоне рН от 4,0 до 9,0.

Из рисунка видно, что наиболее эффективным покрытием углеродной матрицы является В-конформер (рН 8,0), присутствие которого не только снижает адсорбционный потенциал непокрытого ГСГД, но и значительно сокращает потерю белка при контакте рабочего раствора с углеродным адсорбентом ($1,8 \text{ г}/\text{г}$ для непокрытого против $0,3 \text{ г}/\text{г}$ для покрытого ГСГД).

Высокая адсорбция неконъюгированного билирубина на углеродной матрице, покрытой В-конформером (рН 8,0), подтверждает данные о том, что при щелочном переходе возрастает связывающая активность лекарственного Site I, расположенного во II домене и имеющего определенную тропность к молекуле пигмента. Драматические внутримолекулярные изменения в альбумине, имеющие место при F-переходе (рН 4,0 и 5,0), включающие в себя, например, значительную потерю спиральности, хотя и касаются

в основном С-концевого домена, но не могут не отразиться на акцепторной способности F-конформера в отношении билирубина.

Метаболическая картина печеночной недостаточности, кроме билирубина, включает в себя и другие белоксвязанные токсины, такие как желчные кислоты, например холевая и дезоксиохолевая кислоты с константами ассоциации к молекуле ЧСА $0,33 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$ и $4,0 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$ соответственно; фенолы, обладающие более низким сродством к носителю ($K_{\text{асс}} = 10^5 \text{ M}^{-1}$), а также средне- и длинноцепочечные жирные кислоты, демонстрирующие высокий аффинитет к молекуле альбумина ($K_{\text{асс}} > 10^5 \text{ M}^{-1}$). Для выбора оптимального покрытия углеродных пирополимеров ГСГД с целью эффективного удаления желчных кислот из белоксодержащих растворов, как и в случае с билирубином, проводился скрининг покрытых адсорбентов F-, N- и В-конформерами ЧСА. Для определения содержания холевой и дезоксиохолевой кислот в рабочих растворах до и после контакта их с покрытой углеродной поверхностью ГСГД впервые был использован метод дифференциальной сканирующей микрокалориметрии, позволивший установить четкую зависимость между температурой термоденатурации альбумина и количеством молей желчной кислоты, приходящихся на 1 моль белка (рис. 6).

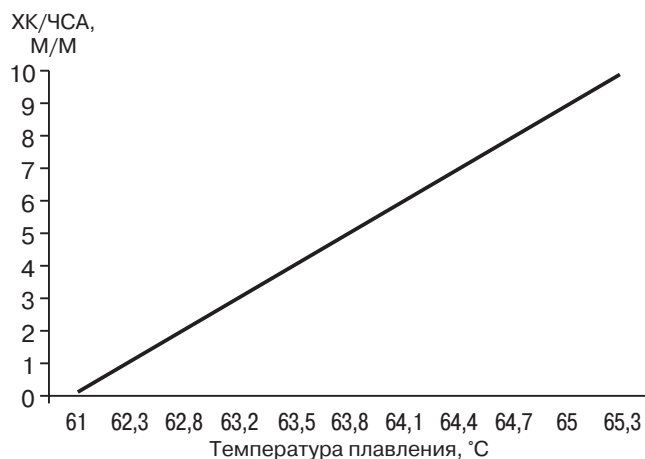


Рис. 6. Зависимость температуры плавления комплекса холевая кислота — альбумин от их молярного соотношения.

На рисунке видно, что по мере увеличения молярного соотношения в пользу холевой кислоты возникает постепенное смещение максимума эндотермы плавления в область более высоких температур. Этот процесс был математически описан, а уравнение (1) позволило в дальнейшем путем подстановки соответствующих коэффициентов (A , B_1 и B_2) и значений температур термоденатурации (X) с достаточно большой точностью определить концентрацию желчной кислоты до и после проведения сорбционной очистки.

$$Y = A + B_1 \times X + B_2 \times X^2 \quad (1),$$

где $A=1633,44791$; $B_1=-54,121132$; $B_2=0,44821$.

Аналогичный график зависимости был получен и математически описан и для дезоксиохолевой кислоты (рис. 7).

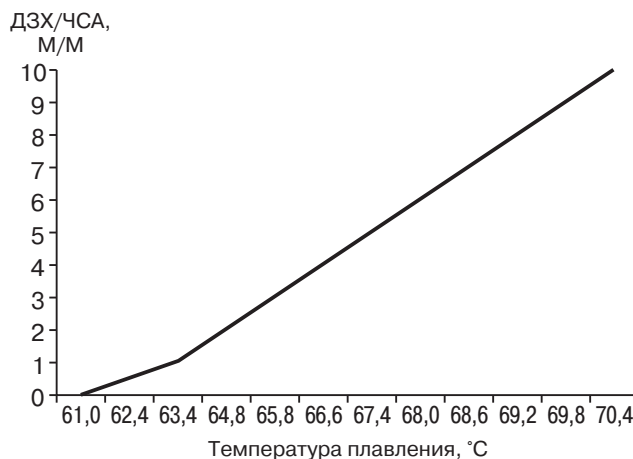


Рис. 7. Зависимость температуры плавления комплекса дезоксиохолевая кислота — человеческий сывороточный альбумин от их молярного соотношения.

Из рис. 7 видно, что по мере увеличения молярного соотношения концентраций лиганд-носителя температура плавления комплекса увеличивается. Необходимо отметить, что в данном случае смещение максимума эндотермы в область высоких температур было более выраженным по сравнению с таковым для холевой кислоты.

Так, например, при молярном соотношении ДХК : ЧСА=5 температура термоденатурации увеличивалась на $6,3^\circ \text{C}$, а для ХК : ЧСА=5 — всего на $2,75^\circ \text{C}$. Это, вероятно, связано с тем, что константа ассоциации дезоксиохолевой кислоты в 12 раз превышает таковую для холевой кислоты. Зависимость температуры плавления комплекса дезоксиохолевая кислота — ЧСА описывается уравнением (1), в котором $A=336,87142$, $B_1=-11,24119$ и $B_2=0,09375$.

Результаты изучения влияния покрытия активной углеродной матрицы ГСГД F-, N- и В-конформерами на адсорбцию холевой кислоты представлены на рис. 8, демонстрирующем, что оптимальным покрытием с точки зрения экстракции холевой кислоты является иммобилизация на адсорбент ГСГД В-изомера (рН 8,0).

Так, в пуле отработанного раствора после 4-часовой перфузии белоксодержащего раствора холевой кислоты исходное молярное соотношение ХК/ЧСА (10 M/M) снижается до $0,361 \pm 0,005 \text{ (M/M)}$ по сравнению с $0,5 \pm 0,005$ и $0,4 \pm 0,005 \text{ M/M}$ для F- и N-конформеров соответственно. Заметим, что, чем меньше этот коэффициент, тем меньше молекул приходится на каждую молекулу носителя, т. е. тем глубже сорбционная очистка.

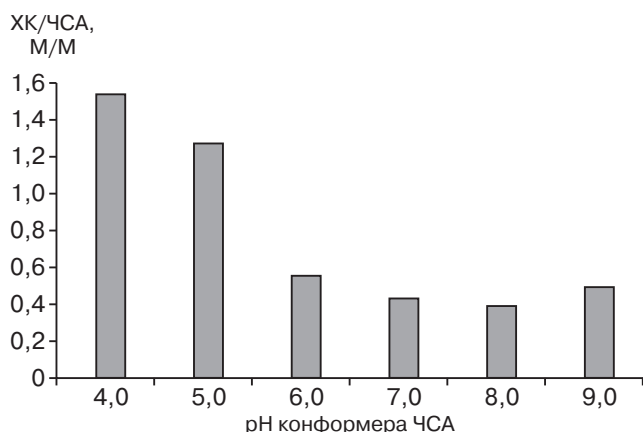


Рис. 8. Молярное соотношение холевой кислоты и альбумина (М/М) после контакта с углеродным адсорбентом, покрытым рН-конформерами человеческого сывороточного альбумина.

4-часовая перфузия альбуминсодержащего раствора ДЗХ через микроколонку, заполненную углеродным адсорбентом ГСГД, покрытым F- (рН 6,0) или В-конформерами ЧСА (рН 8,0) (рис. 9),

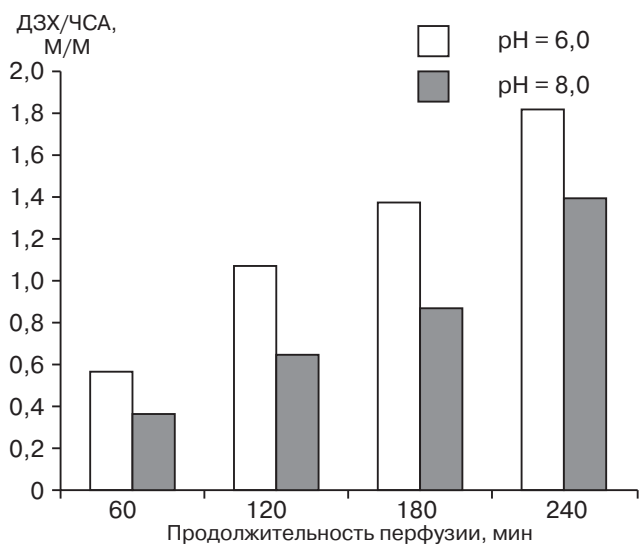


Рис. 9. Молярное соотношение дезоксихолевой кислоты (ДЗХ) и человеческого сывороточного альбумина (М/М) в суммарных пулах тестируемого раствора после контакта с углеродным адсорбентом ГСГД, покрытым F- и В-конформерами ЧСА.

продемонстрировала явное преимущество «щелочного» изомера ЧСА, оказавшегося наиболее перспективным для эффективного удаления дезоксихолевой кислоты. Из рисунка видно, что после окончания перфузии в пулах рабочих растворов, побывавших в контакте с покрытым F- и В-конформерами углеродным пирополимером, исходное молярное соотношение ДЗХ : САЛ=10 снижалось до 1,83 и 1,42 соответственно.

На выходе из колонки (рис. 10) это соотношение соответственно составляло 2,54 и 2,28. Согла-

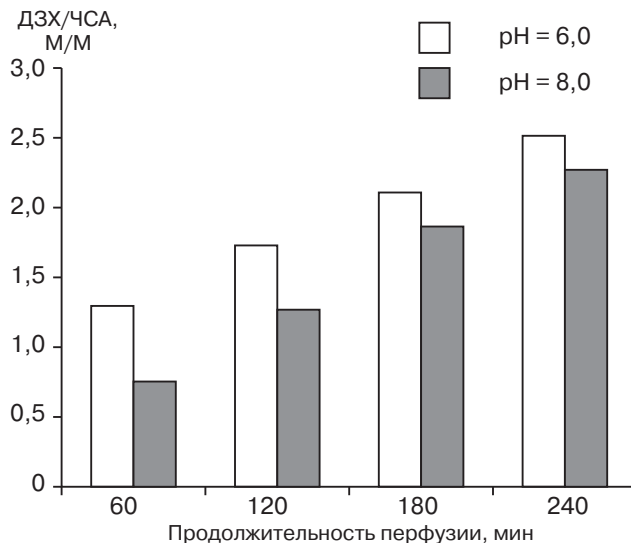


Рис. 10. Молярное соотношение ДЗХ/ЧСА (М/М) на выходе из колонки.

сно полученным данным дифференциальной сканирующей микрокалориметрии, можно предположить, что основной центр связывания желчных кислот располагается в III домене или на границе между IIb и IIIa субдоменами молекулы альбумина, причем этот сайт практически полностью освобожден после контакта с адсорбентом.

Полученные экспериментальные данные свидетельствуют о высокой сорбционной емкости высокоактивных масс-фрактальных адсорбентов ГСГД с иммобилизованными В-конформерами альбумина и отсутствием признаков истощения поглотителя после достаточно продолжительной 4-часовой перфузии раствора адсорбата. На термограммах плавления комплексов холевая кислота — ЧСА и дезоксихолевая кислота — ЧСА после контакта с сорбентом было зафиксировано практически полное восстановление формы эндотермы и положения максимумов термоденатурации, свидетельствующее о глубоком снижении лигандной нагрузки на молекуле альбумина.

Сорбционная очистка белковых растворов, содержащих 63,7 мг% фенолов на покрытых F- и В-конформерами углеродных адсорбентах (рис. 11), также продемонстрировала преимущество иммобилизации «щелочных» конформеров на матрицу ГСГД, показав снижение концентрации феноловых тел на 84% по сравнению с 72% для кислого изомера.

Что касается свободных жирных кислот (миристиновой и стеариновой) с высокими константами ассоциации к альбуминовой молекуле, то покрытие углеродной матрицы N- или В-конформером оказалось достаточно эффективным для извлечения этих соединений из альбуминсодержащих растворов, но мало различалось между собой. Среди ЧСА-тропных уремических токсинов основное место принадлежит трем: гиппуровой кислоте, индоксил-сульфату и производной

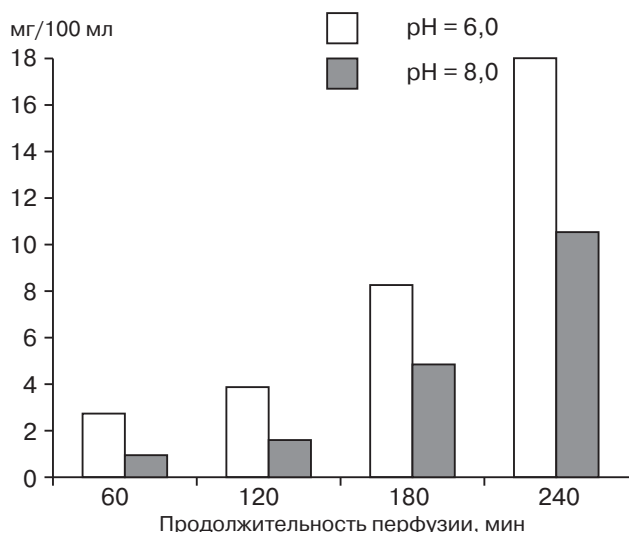


Рис. 11. Концентрация фенолов в пулах альбуминсодержащих растворов после 4-часовой перфузии через колонку с адсорбентом, покрытым рН-конформерами человеческого сывороточного альбумина.

фурановой кислоты (СМРФ). Первые два соединения, имеющие константы ассоциации $K_{асс}=10^3 \text{ M}^{-1}$ и $K_{асс}=10^5 \text{ M}^{-1}$ соответственно, достаточно эффективно удаляются как непокрытыми, так и покрытыми углеродными адсорбентами. Элиминация этих токсинов из белковых растворов достигала 98% от исходного содержания. Наиболее трудно удаляемым оказался СМРФ. Известно, что данный уремический токсин имеет высокое сродство к молекуле ЧСА ($K_{асс}=10^7 \text{ M}^{-1}$), а увеличение его содержания в образцах альбумина (СМРФ/ЧСА=5 М/М) приводит к повышению температуры плавления уже на $9,3^\circ \text{C}$ (рис. 12, столбик 5) по сравнению с $6,3^\circ \text{C}$ для ДХК/ЧСА=5 и $2,75$ для ДХК/ЧСА=5.

Кроме того, известно, что центр связывания его расположен во II домене и совпадает с таковым для молекулы билирубина, о чем свидетельствуют данные сканирующей микрокалориметрии. Вероятно, поэтому, так же как и в случае с билирубином, покрытие высокоактивного пиррополимера ГСГД В-конформером ЧСА оказалось эффективным для экстракции этого метаболита из модельного альбуминсодержащего раствора (рис. 13).

Рисунок демонстрирует, что 4-часовая перфузия через микроколонку, заполненную покрытым щелочным конформером ГСГД, позволяет извлекать не менее 81% СМРФ из альбуминсодержащего раствора адсорбата. Для сравнения адсорбция на непокрытом ГСГД составляет около 85% от исходной концентрации этого уремического токсина.

Необходимо заметить, что конформеры альбумина можно также получать путем лиган-

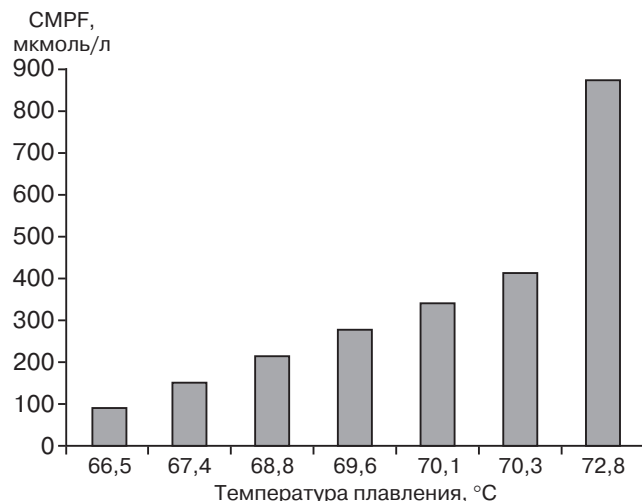


Рис. 12. Изменение температуры плавления ЧСА при его титровании СМРФ.

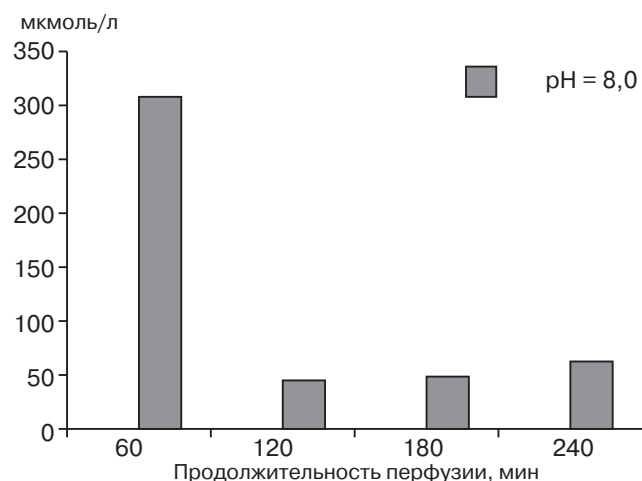


Рис. 13. Концентрация СМРФ в пулах ЧСА-содержащих растворов после контакта с покрытым В-конформером углеродным адсорбентом.

дирования молекулы белка сайт-специфическими соединениями. В качестве примера мы использовали натриевую соль каприловой кислоты, имеющую высокое сродство со II лекарственным центром связывания ($K_{асс}=10^5/\text{M}^{-1}$). Это вещество используется в качестве термостабилизатора в процессах противовирусной пастеризации при производстве фармакопейных препаратов альбумина. Титрование молекулы ЧСА каприлатом натрия вызывает постепенное увеличение температуры термоденатурации, которое при молярном соотношении каприлат/альбумин, равном 9 и выше, достигает своего максимального значения 69°C (рис. 14).

Нанесение конформеров альбумина, образующихся в результате взаимодействия термостабилизатора с молекулой белка, на высокоактивную углеродную матрицу, несколько снижает величину адсорбции неконъюгированного билирубина (рис. 15, 1-й столбец), что особенно заметно при иммобилизации комплекса капри-

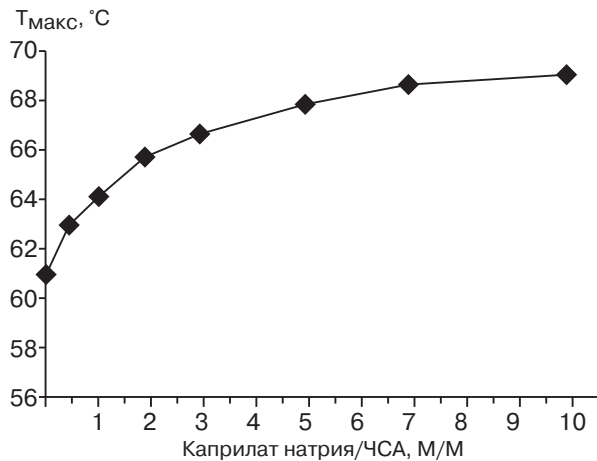


Рис. 14. Зависимость температуры плавления от молярного соотношения каприлат натрия/человеческий сывороточный альбумин.

лат — альбумин, в котором молярное соотношение М каприлата/М альбумина равно 7.

Из рисунка видно, что оптимальным покрытием для гемосорбента ГСГД являются конформеры, полученные при молярных соотношениях (М_{кап./Мальб.}), равных 0,5, 10 и 13. Последнее значение соответствует количеству молей термостабилизатора на моль альбумина в фармакопейных препаратах ЧСА. Заметим, что октаноат натрия является типичным маркером печеночной энцефалопатии [37], поэтому использование его в соотношении 10 и более молей на 1 моль белка для получения конформеров альбумина является нецелесообразным. Изменение конформации ЧСА при минимальном молярном соотношении термостабилизатора и белка, равном 0,5, и нанесение таким образом «модифицированного» альбумина на углеродную матрицу не вызыва-

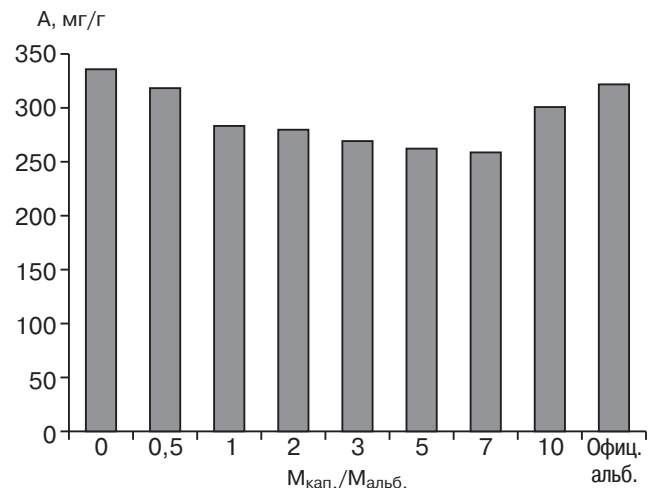


Рис. 15. Зависимость адсорбции неконъюгированного билирубина (мг/г) на высокоактивной матрице ГСГД, покрытой конформерами альбумина, от молярного соотношения М_{кап./Мальб.}

ет значительного изменения ее адсорбционного потенциала в отношении неконъюгированного билирубина (33,95 мг/г против 32,0 мг/г).

Таким образом, комбинируя масс-фрактальные углеродные матрицы с конформерами альбумина, получаемыми, например, путем изменения рН среды или лигандной нагрузки белковой молекулы, можно получать диффузионно «прозрачные» покрытия гемосорбентов, позволяющие в полной мере сохранить сорбционные свойства углеродного ядра в отношении белоксвязанных метаболитов и токсинов. Не исключено, что этот подход может оказаться полезным для усовершенствования классического метода использования альбуминового покрытия для повышения биосовместимости углеродных гемосорбентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Николаев В.Г., Сарнацкая В.В., Бардахивская К.И. и др. Новые подходы к сорбционной терапии заболеваний печени // Эфферентная терапия.— 2003.— Т. 8, № 9.— С. 26–39.
2. Николаев В.Г. Метод гемоперфузии в эксперименте и клинике.— Киев: Наукова думка, 1984.— 359 с.
3. Hughes R.D., Ton H.Y., Langley P.G. et al. The use of an in vitro haemoperfusion circuit to evaluate the blood compatibility of albumin-coated Amberlite XAD-7 resin // Int. J. Artif. Organs.— 1978.— May, Vol. 1, № 3.— P. 129–134.
4. Chang T.M., Prakash S. Procedures for microencapsulation of enzymes, cells and genetically engineered microorganisms // Mol. Biotechnol.— 2001.— Mar., Vol. 17, № 3.— P. 249–260.
5. Gelfand M.C., Kneppshield J.H., Cohan S., Ramirez B., Schreiner G.E. Treatment of hepatic coma with hemoperfusion through polyacrylamide hydrogel-coated charcoal // Kidney Int. Suppl.— 1976.— Dec., Vol. 7— P. 239–243.
6. O'Grady J.G., Gimson A.E., O'Brien C.J. et al. Controlled trials of charcoal hemoperfusion and prognostic factors in fulminant hepatic failure // Gastroenterology.— 1988.— May, Vol. 94, № 5, Pt/ 1.— P. 1186–1192.
7. Ton H.Y., Hughes R.D., Silk D.B., Williams R. Adsorption of human serum albumin to Amberlite XAD-7 resin // J. Biomed. Mat. Res.— 1979.— May, Vol. 13, № 3.— P. 407–422.
8. Hvidt A., Wallevik K. Conformational changes in human serum albumin as revealed by hydrogen-deuterium exchange studies // J. Biol. Chem.— 1972.— Mar. 10, Vol. 247, № 5.— P. 1530–1535.
9. Benson E.S., Hallaway B.E. On the mechanisms of pH-dependent hydrogen exchange of bovine plasma albumin in the range of pH 5 to 8.5 // J. Biol. Chem.— 1970.— Aug. 25, Vol. 245, № 16.— P. 4144–4149.
10. Willumsen L. Hydrogen isotope exchange in the study of protein conformation. A quantitative test of an exchange mechanism // CR Trav. Lab. Carlsberg.— 1971.— Vol. 38, № 14.— P. 223–295.

11. *Aoki K., Foster J.F.* Electrophoretic Demonstration of the isomerization of Bovin plasma albumin at low pH // *J. Amer. Chem. Soc.*— 1956.— Vol. 78, № 14.— P. 3538–3540.
12. *Dockal M., Carter D.C., Ruker F.* Conformational transitions of the three recombinant domains of human serum albumin depending on pH // *J. Biol. Chem.*— 2000.— Feb. 4, Vol. 275, № 5.— P. 3042–3050.
13. *Khan M.Y.* Direct evidence for the involvement of domain III in the N-F transition of bovine serum albumin // *Biochem. J.*— 1986.— May 15.— Vol. 236, № 1.— P. 307–310.
14. *Cornell C.N., Kaplan L.J.* Spin-label studies of the sulfhydryl environment in bovine plasma albumin. 1. The N-F transition and acid expansion // *Biochemistry.*— 1978.— May 2, Vol. 17, № 9.— P. 1750–1754.
15. *Foster J.F.* Some aspects of structure and conformation properties of serum albumin // *Albumin structure, functions and uses* / Eds. V.M.Rosenoer, M.Orats, M.A.Rothschild.— Oxford: Pergamon Press, 1977.— P. 53–84.
16. *Era S., Itoh K.B., Sogami M. et al.* Structural transition of bovine plasma albumin in the alkaline region — the N-B transition // *Int. J. Pept. Protein Res.*— 1990.— Jan, Vol. 35, № 1.— P. 1–11.
17. *Bos O.J., Labro J.F., Fischer M.J. et al.* The molecular mechanism of the neutral-to-base transition of human serum albumin. Acid/base titration and proton nuclear magnetic resonance studies on a large peptic and a large tryptic fragment of albumin // *J. Biol. Chem.*— 1989.— Jan. 15, Vol. 264, № 2.— P. 953–959.
18. *Ahmad B., Kamal M.Z., Khan R.H.* Alkali-induced conformational transition in different domains of bovine serum albumin // *Protein. Pept. Lett.*— 2004.— Aug., Vol. 1, № 4.— P. 307–315.
19. *Kosa T., Maruyama T., Sakai N. et al.* Species differences of serum albumins: III. Analysis of structural characteristics and ligand binding properties during N-B transitions // *Pharm Res.*— 1998.— Apr., Vol. 15, № 4.— P. 592–598.
20. *Yamasaki K., Maruyama T., Yoshimoto K. et al.* Interactive binding to the two principal ligand binding sites of human serum albumin: effect of the neutral-to-base transition // *Biochim. Biophys. Acta.*— 1999.— Jul. 13, Vol. 1432, № 2— P. 313–323.
21. *Wanwimolruk S., Birkett D.J.* The effects of N-B transition of human serum albumin on the specific drug-binding sites // *Biochim. Biophys. Acta.*— 1982.— Dec. 20, Vol. 709, № 2.— P. 247–255.
22. *Kasai-Morita S., Horie T., Awazu S.* Influence of the N-B transition of human serum albumin on the structure of the warfarin-binding site // *Biochim. Biophys. Acta.*— 1987.— Sep. 24, Vol. 915, № 2.— P. 277–283.
23. *Petersen C.E., Ha C.E., Curry S., Bhagavan N.V.* Probing the structure of the warfarin-binding site on human serum albumin using site-directed mutagenesis // *Proteins.*— 2002.— May 1, Vol. 47, № 2.— P. 116–125.
24. *Takamura N., Rahman M.H., Yamasaki K. et al.* Interaction of benzothiadiazides with human serum albumin studied by dialysis and spectroscopic methods // *Pharm. Res.*— 1994.— Oct. 1, Vol. 1, № 10.— P. 1452–1457.
25. *Maruyama T., Lin C.C., Yamasaki K. et al.* Binding of suprofen to human serum albumin. Role of the suprofen carboxyl group // *Biochem. Pharmacol.*— 1993.— Mar. 9, Vol. 45, № 5.— P. 1017–1026.
26. *Rahman M.H., Maruyama T., Okada T. et al.* Study of interaction of carprofen and its enantiomers with human serum albumin-I. Mechanism of binding studied by dialysis and spectroscopic methods // *Biochem. Pharmacol.*— 1993.— Nov. 17, Vol. 46, № 10.— P. 1721–1731.
27. *Kakinohana O., Okuda Y.* Examination of the protein binding of lidocaine by gel filtration method. *Masui.*— 1993.— Oct., Vol. 42, № 10.— P. 1488–1496.
28. *Fischer M.J., Bos O.J., van der Linden R.F. et al.* Steroid binding to human serum albumin and fragments thereof. Role of protein conformation and fatty acid content // *Biochem. Pharmacol.*— 1993.— Jun. 22, Vol. 45, № 12.— P. 2411–2416.
29. *Benz M., Werz O., Jacob R., Steinhilber D.* pH-dependent regulation of leukocyte 5-lipoxygenase activity in inflammatory exudates by albumin // *Inflamm. Res.*— 1997.— Sep. Vol. 46, № 9.— P. 366–372.
30. *Iendrassik L., C'ieghorn R.* // *Bioch. Z.*— 1937.— Vol. 289, № 1.
31. *Doumas B.T., Watson W.A., Biggs H.G.* Albumin standards and the measurement of serum albumin with bromocresol green // *Clin. Chim. Acta.*— 1971.— Jan., Vol. 3, № 1.— P. 87–96.
32. *Покровский А.А.* Биологические методы исследования.— М.: Медицина, 1969.— 383 с.
33. *Sarnatskaya V.V., Lindup W.E., Niwa T. et al.* Effect of protein-bound uraemic toxins on the thermodynamic characteristics of human albumin // *Biochem. Pharmacol.*— 2002.— Apr. 1, Vol. 63, № 7.— P. 1287–1296.
34. *Curry S., Mandelkow H., Brick P., Franks N.* Crystal structure of human serum albumin complexed with fatty acid reveals an asymmetric distribution of binding sites // *Nat. Struct. Biol.*— 1998.— Sep., Vol. 5, № 9.— P. 827–835.
35. *Sarnatskaya W., Lindup W.E., Ivanov A.I. et al.* Extraction of uraemic toxins with activated carbon restores the functional properties of albumin // *Nephron. Physiol.*— 2000.— Vol 95, № 1.— P. 10–18.
36. *Cornell C.N., Kaplan L.J.* Spin-label studies on the sulfhydryl environment in bovine plasma albumin. 2. The neutral transition and the A isomer // *Biochemistry.*— 1978.— May 2, Vol. 17, № 9.— P. 1755–1758.
37. *Zieve L.* Metabolic abnormalities in hepatic coma and potential toxins to be removed. *Artificial liver support* / Eds. R.Williams, I.M.Murray-Lyon.— London: Pitmal Medical, 1975.— P. 11–26.

Поступила в редакцию 15.05.2005 г.
Рецензент А.В.Соломенников.

УДК 615.246.2:615.9

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ГЕМОСОРБЦИИ И ЕЕ ВЛИЯНИЕ НА ЕСТЕСТВЕННУЮ И АНТИТЕЛОЗАВИСИМУЮ КЛЕТОЧНУЮ ЦИТОТОКСИЧНОСТЬ ПРИ ОСТРОМ ОТРАВЛЕНИИ ДИХЛОРЭТАНОМ И ТЕТРАХЛОРМЕТАНОМ

П.Ф.Забродский, В.Г.Лим, А.А.Свистунов, Н.М.Трошкин

Саратовский военный институт радиационной, химической и биологической защиты;
Саратовский государственный медицинский университет, Россия

EFFICIENCY OF HEMOSORPTION AND ITS INFLUENCE ON NATURAL CYTOTOXICITY AND ANTIBODY-DEPENDENT CELL-MEDIATED CYTOTOXICITY IN ACUTE POISONING OF 1,2-DICHLOROETHANE AND CARBON TETRACHLORIDE

P.F.Zabrodsky, V.G.Lim, A.A.Svistunov, N.M.Troshkin

Saratov Military Institute of Radiation; Chemical and Biological Defence Saratov State Medical
University, Russia

© Коллектив авторов, 2005 г.

В экспериментах на собаках установлено, что применение гемосорбции после острого отравления дихлорэтаном и тетрахлорметаном снижает летальность, уменьшая концентрацию хлорированных углеводородов в крови, а также их метаболитов в селезенке. После острого отравления дихлорэтаном и тетрахлорметаном применение гемосорбции снижает их иммунотоксический эффект, оцениваемый по естественной и антителозависимой клеточной цитотоксичности. Установлена обратная корреляция между содержанием метаболитов в селезенке и естественной и антителозависимой клеточной цитотоксичностью спленоцитов.

It was found out in experiments on dogs that application of a hemosorption in acute poisoning of 1,2-dichloroethane and carbon tetrachloride decrease lethality of dogs, reducing concentration of chlorinated hydrocarbons in the blood and concentration of their metabolites in the spleen as well... After acute poisoning of 1,2-dichloroethane and carbon tetrachloride application of hemosorption reduces their immunotoxic effect estimated according to natural cytotoxicity and antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity. Reverse correlation between the content of metabolites of 1,2-dichloroethane in the spleen and natural antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity of splenocytes was established.

ВВЕДЕНИЕ

Острые отравления хлорированными углеводородами (ХУ) — дихлорэтаном (ДХЭ) и тетрахлорметаном (ТХМ, четыреххлористым углеродом), широко используемыми в органическом синтезе, а также в качестве экстрагентов, средств для чистки и обезжиривания одежды, дезинфицирующих средств, растворителей боевых отравляющих веществ (БОВ) [1–4], характеризуются высокой летальностью (от 20% до 90%) [5, 6]. Данные соединения способны создавать очаги групповых (и даже массовых) острых отравлений при авариях на химических объектах, в частности, в процессе уничтожения БОВ. Нельзя исключить употребление ХУ в качестве суррогатов алкоголя или с суицидными целями [2, 5, 7]. В последние годы часто-

та острых интоксикаций ХУ и летальность при отравлениях не снижаются [6, 8]. Острые отравления ХУ сопровождаются нарушением функций всех систем организма, одной из причин танатогенеза могут являться инфекционные осложнения и заболевания, связанные с формированием постинтоксикационного иммунодефицитного состояния в результате иммунотоксических эффектов как самих хлорированных углеводородов, так и их высокотоксичных метаболитов [1–3, 8].

Гемосорбция (ГС), удаляя хлорированные углеводороды из крови и уменьшая образование высокотоксичных продуктов их биотрансформации, способна существенно снизить количество летальных исходов [6, 9].

Есть основания полагать, что ГС может уменьшить содержание высокотоксичных про-

дуктов биотрансформации хлорированных углеводов в лимфоидных органах и уменьшить их иммуносупрессивное действие на клеточные иммунные реакции [2, 7].

Целью исследования являлась экспериментальная оценка эффективности гемосорбции при остром отравлении ДХЭ и ТХМ, изучение влияния данного вида эфферентной терапии на содержание высокотоксичных метаболитов ДХЭ в селезенке собак, на активность естественных клеток-киллеров (ЕКК) и антителозависимую клеточную цитотоксичность (АЗКЦ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Опыты проводили на 27 беспородных собаках с массой тела 20–30 кг. Собак под гексеналовым наркозом (внутривенно, в дозе 30 мг/кг массы тела) оперировали, создавая в паховой области артериовенозный доступ. Внутрижелудочно животным, лишенным пищи в течение 1 суток, вводили ДХЭ или ТХМ в дозах соответственно 3,0 г/кг и 20 г/кг массы тела. Через 3 ч собакам, получившим ХУ, проводили ГС сорбентом СКН-2К (сферический карбонит с модифицированной поверхностью) по методике А.Н.Елькина и соавт. (2004) [9]. За 1 ч перфузировали 3 объема циркулирующей крови. Эффективность ГС оценивали по выживаемости животных в течение 3 сут после отравления, а также по показателям концентрации ХУ в крови, содержанию метаболитов ДХЭ 2-хлорэтанола (ХЭ) и хлоруксусной кислоты (ХУК) в селезенке через 3 сут (контрольных и опытных собак забивали внутривенным введением гексенала в дозе 150 мг/кг массы тела) Для определения содержания ДХЭ и ТХМ в крови собак после введения ХУ забирали пробы из артериальной крови через 2,5 ч (до ГС), через 3,5 ч (во время проведения ГС) и 4 ч (после ГС). Содержание в крови ХУ и продуктов биотрансформации ДХЭ в селезенке (важном периферическом органе системы иммунитета [10]) определяли при помощи хроматографа ЛХМ-8МД с плазменно-ионизационным детектором по методике А.Н.Елькина и соавт. (2004) и Р.А.Ивановой (1990) [7, 9].

Естественную цитотоксичность (активность ЕКК) оценивали спектрофотометрически по методу С.М.Гордиенко (1984) [11] после инкубации клеток-эффекторов, получаемых из их спленоцитов, в течение 4 ч в среде 199 с клетками-мишенями. Жизнеспособность клеток оценивали в тесте с трипановым синим (она составляла 95–98%). Клетками-мишенями являлись эритроциты кур. При инкубации клеток обеспечивали соотношение эффектор : мишень 10 : 1. Индекс цитотоксичности определяли по оптической плотности гемоглобина, выделившегося из неразрушенных ЕКК эритроцитов кур, путем лизиса осадка 0,25%

раствором додецилсульфата натрия. Активность АЗКЦ определяли у собак, выживших после отравления ДХЭ, выделяя их спленоциты, спектрофотометрическим методом [12].

Полученные данные обрабатывали статистически с использованием t-критерия Стьюдента, непараметрического критерия U Вилкоксона — Манна — Уитни и χ^2 . Связь между изменениями параметров устанавливали путем вычисления коэффициента линейной корреляции r.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

После острого отравления ДХЭ и ТХМ без лечения умерли соответственно 62,5% и 66,6% животных (табл. 1). Проведение гемосорбции способствовало снижению летальности после острой интоксикации ДХЭ и ТХМ соответственно на 48,2% ($p < 0,05$) и 33,3% ($p > 0,05$).

Таблица 1
Влияние гемосорбции на летальность после острого отравления хлорированными углеводородами

Группы животных	Показатели летальности	
	абс. число	%
ДХЭ (n=8)	5	62,5
ДХЭ+ГС (n=7)	1	14,3*
ТХМ (n=6)	4	66,6
ТХМ+ГС (n=6)	2	33,3

* — $p < 0,05$ по сравнению с контролем (χ^2).

Здесь и далее: n — число собак.

В результате изучения токсикокинетики ХУ было установлено, что через 2,5 ч после отравления ХУ (до проведения ГС) концентрация ДХЭ и ТХМ в крови собак составляла соответственно 447 ± 29 мг/л и 1565 ± 97 мг/л (табл. 2).

В процессе проведения ГС через 3,5 ч после отравления (через 0,5 ч после начала ГС) концентрации ДХЭ и ТХМ в крови существенно снизились по сравнению с содержанием ХУ до проведения эфферентной терапии, что, вероятно, обусловлено действием гемосорбции. При этом ГС приводила к существенному уменьшению концентрации ДХЭ и ТХМ по сравнению с контролем — соответственно в 1,38 и 1,31 раза ($p < 0,05$). Через 4 ч после отравления (после ГС) концентрация токсикантов в крови собак существенно снижалась по сравнению с содержанием ДХЭ и ТХМ через 2,5 и 3,5 ч после отравления, кроме того, она была ниже контрольных показателей в 1,92 и 1,74 раза соответственно ($p < 0,05$), что связано как с действием ГС, так и, видимо, с депонированием ХУ преимущественно в органах и тканях организма, богатых липидами [6, 7].

Определение концентрации основных метаболитов ДХЭ — 2-хлорэтанола и хлоруксусной

Таблица 2

Влияние гемосорбции на концентрацию дихлорэтана и тетрахлорметана в крови собак после острого отравления хлорированными углеводородами, мг/л, ($\bar{x} \pm m$)

Серии опытов	Время после отравления, ч		
	2,5	3,5	4
ДХЭ, контроль	447±29 (n=15)	463±35 (n=8)	416±30 (n=8)
ДХЭ + ГС		335±27* ** (n=7)	217±22* ** (n=7)
ТХМ, контроль	1565±97 (n=12)	1624±121 (n=6)	1498±118 (n=6)
ТХМ + ГС		1240±80* ** (n=6)	859±42* ** (n=6)

* — $p < 0,05$ по сравнению с контролем; ** — $p < 0,05$ по сравнению с предшествующим показателем (t-критерий Стьюдента).

кислоты — в селезенке выживших собак через 3 сут показало (табл. 3), что проведение ГС снижало содержание ХЭ и ХУК в данном органе соответственно в 1,75 и 1,53 раза ($p < 0,05$). Существуют основания считать, что это обусловлено снижением концентрации в крови ДХЭ в результате ГС.

Таблица 3

Влияние гемосорбции на содержание метаболитов в селезенке собак через 3 сут, мг/кг массы тела ($\bar{x} \pm m$)

Серии опытов	2-хлорэтано́л	Хлоруксусная кислота
Отравление ДХЭ (n=3)	0,21±0,05	1,73±0,24
Отравление ДХЭ + ГС (n=6)	0,12±0,02*	1,13±0,08*

* — $p < 0,05$ по сравнению с контролем (критерий U Вилкоксона — Манна — Уитни).

При оценке активности ЕКК и АЗКЦ в спленоцитах интактных собак, а также у животных, которые получали ХУ с проведением эфферентной терапии и без нее, установлено (табл. 4), что острое отравление ДХЭ через 3 сут приводило

к снижению активности ЕКК и АЗКЦ в 2,01 и 2,49 раза ($p < 0,05$) соответственно по сравнению с контролем. После ГС данные показатели клеточного иммунитета были меньше контрольных значений соответственно в 1,27 и 1,29 раза, при этом активность ЕКК и АЗКЦ спленоцитов по сравнению с таковой при отравлении ТХМ повышалась соответственно в 1,66 и 1,63 раза ($p < 0,05$).

Таким образом, в селезенке эфферентная терапия обеспечивала снижение содержания метаболитов ДХЭ и увеличивала активность клеток, определяющих клеточный иммунитет.

Установлена обратная корреляция между содержанием метаболитов дихлорэтана (ХЭ и ХУК) в селезенке (с проведением ГС и без нее) и естественной цитотоксичностью и АЗКЦ спленоцитов (r от $-0,765$ до $-0,828$ ($p < 0,05$)).

Известно, что токсичность продуктов биотрансформации ДХЭ 2-хлорэтанола, хлоруксусного альдегида, хлоруксусной кислоты в несколько раз выше токсичности неметаболизированной молекулы токсиканта [1, 6, 8]. Полученные ре-

Таблица 4

Влияние гемосорбции на естественную и антителозависимую цитотоксичность спленоцитов собак после острого отравления хлорированными углеводородами через 3 сут, мг/кг массы тела ($\bar{x} \pm m$)

Группы животных		ЕЦ, %	АЗКЦ, %
Контроль, интактные собаки (n=5)	1	28,4±3,0	13,7±1,4
Отравление ДХЭ (n=3)	2	14,1±3,5	5,5±1,5
Отравление ДХЭ+ГС (n=6)	3	21,7±2,4	9,4±1,2
Отравление ТХМ (n=2)	4	13,4±4,2	6,5±1,9
Отравление ТХМ+ГС (n=4)	5	22,3±2,5	10,6±1,3
Достоверность различий — $p < 0,05$ (критерий U Вилкоксона — Манна — Уитни)		1–2; 1–3; 1–4; 2–3; 4–5	1–2; 1–3; 1–4; 2–3; 4–5

зультаты позволяют считать, что иммунотоксичность ДХЭ связана с действием его метаболитов, и, вероятно, самого яда. Редукция показателей системы иммунитета при остром отравлении ТХМ может быть обусловлена действием как самого тетрахлорметана, так и продуктов его биотрансформации — треххлористого и двуххлористого углерода, хлора, фосгена, хлористого водорода, радикалов О-О-ССl, НО-О-ССl₃, НО-ССl₃ и др. [6].

Механизм супрессии активности ЕКК и АЗКЦ после острого отравления ДХЭ и ТХМ, видимо, реализуется в результате мембранотоксического действия ХУ и их метаболитов [13], вследствие взаимодействия токсикантов с сульфгидрильными группами, аминокруппами, гидроксильными радикалами ферментов иммуноцитов, их рецепторами и лимфокинами [1], ингибированием ядами тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования в митохондриях лимфоцитов [2, 14, 15].

Таким образом, проведение гемосорбции у собак после острого отравления хлорированными углеводородами снижает их иммунотоксическое действие в отношении естественных клеток-киллеров, а также К-клеток, определяющих антителозависимую клеточную цитотоксичность.

ВЫВОДЫ

1. Применение гемосорбции после острого отравления дихлорэтаном и тетрахлорметаном у собак снижает летальность, уменьшая концентрацию хлорированных углеводов в крови, а также их метаболитов в селезенке.

2. После острого отравления дихлорэтаном и тетрахлорметаном применение гемосорбции снижает их иммунотоксический эффект, оцениваемый по активности естественных клеток-киллеров и антителозависимой клеточной цитотоксичности.

3. Установлена обратная корреляция между содержанием дихлорэтана и его метаболитами в селезенке и естественной цитотоксичностью, антителозависимой клеточной цитотоксичностью спленоцитов.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Забродский П.Ф.* Иммунотропные свойства ядов и лекарственных средств.— Саратов: Изд-во СГМУ, 1998.— 213 с.
2. *Забродский П.Ф.* Влияние ксенобиотиков на иммунный гомеостаз // *Общая токсикология* / Под ред. Б.А.Курляндского, В.А.Филова.— М.: Медицина, 2002.— С. 352–384.
3. *Забродский П.Ф., Германчук В.Г., Киричук В.Ф., Карпенко Н.И.* // *Бюл. exper. биол.*— 2004.— Т. 137, № 1.— С. 56–58.
4. *Иванова В.А.* Хлорпроизводные непредельных углеводов // *Вредные химические вещества. Углеводороды. Хлорпроизводные углеводов: Справ. изд.* / Под. ред. В.А.Филова и др.— Л.: Химия, 1990.— С. 438–454.
5. *Курашов О.В., Троцевич В.А.* // *Врач. дело.*— 1992.— № 10.— С. 109–111.
6. *Лужников Е.А., Костомарова Л.Г.* Острые отравления: Руководство для врачей.— 2-е изд., перераб и доп.— М.: Медицина, 2000.— 434 с.
7. *Лужников Е.А., Лисовик Ж.А., Новиковская Т.В.* // *Суд.-мед. эксперт.*— 1985.— № 2.— С. 47–49.
8. *Забродский П.Ф., Киричук В.Ф., Грызунов А.В.* // *Бюл. exper. биол.*— 1997.— Т. 123, № 1.— С. 51–53.
9. *Елькин А.Н., Елизаров Д.П., Даванков В.А., Катаев С.С. и др.* // *Токсикол. вестник.*— 2004.— № 2.— С. 6–8.
10. *Хаитов Р.М., Игнатъева Г.А., Сидорович И.Г.* Иммунология.— М.: Медицина, 2000.— 430 с.
11. *Гордиенко С.М.* // *Иммунология.*— 1984.— № 1.— С. 31–36.
12. *Зимин Ю.И., Ляхов В.Ф.* // *Иммунология.*— 1985.— № 1.— С. 27–30.
13. *Голиков С.Н., Саноцкий И.В., Тиунов Л.А.* Общие механизмы токсического действия / *АМН СССР.*— Л.: Медицина, 1986.— 280 с.
14. *Ротенберг Ю.С.* // *Бюл. exper. биол.*— 1982.— № 9.— С. 42–45.
15. *Gabon P.A.* // *Annals of Internal Medicine.*— 1986.— Vol. 105, № 1.— P. 16–20.

Поступила в редакцию 25.03.2005 г.
Рецензент *А.В.Соломенников.*

УДК 615.24:617

ИЗУЧЕНИЕ СОРБЦИИ МЕДИНАЛА НА МОДИФИЦИРОВАННОМ СОРБЕНТЕ SKN-1K*

Э.А.Петросян, А.А.Сухинин, И.С.Захарченко, В.И.Зеленов, В.И.Сергиенко, А.К.Мартынов
Кубанская государственная медицинская академия; Лаборатория экспериментальной гастроэнтерологии Российского центра функциональной хирургической гастроэнтерологии МЗ РФ; Кубанский государственный университет

STUDY OF MEDINALUM SORPTION ON THE MODIFIED SORBENT SKN-1K

E.A.Petrosyan, A.A.Suhinin, I.S.Zakharchenko, V.I.Zelenov, V.I.Sergijenko, A.K.Martynov
The Kuban state medical academy; Laboratory of experimental gastroenterology of the Russian centre of functional surgical gastroenterology of the Ministry of Public Health of the Russian Federation; Kuban state university

© Коллектив авторов, 2005 г.

Проведен сравнительный анализ сорбционных характеристик стандартного и модифицированного серной кислотой гемосорбента SKN-1K. Показано, что модифицированный сорбент SKN-1K обладает большей скоростью и эффективностью сорбции мединала из растворов по сравнению со стандартным углем, что может иметь практическое значение при проведении детоксикации организма.

Comparative analysis of sorption characteristics of standard hemororbent SKN-1K and hemosorbent SKN-1K modified by sulphuric acid has been made. It has been shown that the modified sorbent SKN-1K has a greater speed and efficacy of sorption of Medinalum from the solutions as compared with standard carbon which is of practical significance when carrying out detoxification of the organism.

ВВЕДЕНИЕ

Оборотной стороной расширения круга применяемых лекарственных препаратов в современной медицинской практике является развитие острых лекарственных отравлений (ОЛО), которые составляют в нашей стране более 60%, а в отдельных районах — 70–80% всех острых химических болезней и примерно в 10–15% случаев являются причиной смерти людей с данной патологией. Особенно часто ОЛО отмечаются у детей. Основными видами лекарственных средств, наиболее часто вызывающими ОЛО, являются препараты психотропного действия: барбитураты, бензодиазепины, амитриптилин, клофелин и их различные комбинации. Отравления этими препаратами наблюдаются не менее чем у 10–15% пациентов, поступающих в токсикологические центры, и составляют около 3% всех смертельных отравлений [1].

Особую проблему составляют ятрогенные ОЛО, которые развиваются в лечебных учреждениях при ошибках в дозировке или назначении лекарств для внутреннего или наружного приме-

нения, особенно в отделениях интенсивной терапии на фоне распространенной там полипрагмазии, где они отмечаются у 7% больных.

В последние годы для лечения отравлений используют эфферентные методы лечения, направленные на выведение из системного кровотока токсичных метаболитов [2]. Уникальное место среди методов активной детоксикации занимает гемосорбция (в зарубежной литературе — hemoperfusion) — метод лечения, направленный на удаление из крови различных токсичных продуктов и регуляцию гемостаза путем контакта крови с сорбентом вне организма [3].

Наиболее часто для проведения операции гемосорбции используются углеродные сорбенты, относящиеся к классу неселективных, благодаря их высокой биосовместимости, наличию широкого ассортимента физических форм и высоких удельных показателей пористости и поверхности, обеспечивающих эффективность их адсорбционной активности.

Одним из широко применяемых видов гемосорбентов являются углеродные сорбенты на ос-

* Работа выполнена при поддержке РФФИ, грант № 03–03–96610.

нове синтетического угля СКН, обладающие значительными терапевтическими возможностями. По химической природе и структурно-сорбционным характеристикам СКН отличается от других сорбентов высокой химической устойчивостью, повышенной анионообменной емкостью, малым изменением прочности в широком интервале развития пористости.

Повышение эффективности гемосорбции может происходить за счет изменения химического характера поверхности и (или) за счет придания сорбентам дополнительных свойств. Для этого могут быть использованы различные пути: введение в углеродную матрицу азота, серы и других гетероатомов; усиление ионообменных и окислительно-восстановительных свойств углей; создание на поверхности сорбентов функциональных комплексообразователей и биологически активных веществ [4–9].

При подобной модификации происходит изменение состава имеющихся функциональных групп, замещение одних функциональных групп другими и возникновение новых функциональных групп, чем достигается цель усиления ионообменных, окислительно-восстановительных свойств. Для модификации применяются различные химические агенты: азотная кислота, перекись водорода, озон, натрия гипохлорит, серная кислота. Применяемые модифицирующие агенты могут приводить не только к повышению окисленности сорбента, но и к появлению на поверхности угля специфических групп, изменяющих сорбционные характеристики.

Целью исследования являлось изучение сорбции мепинала на гемосорбенте СКН-1К, модифицированном серной кислотой.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для модификации использовался углеродный синтетический гемосорбент СКН-1К.

Модификация угля серной кислотой проводилась по следующей методике: навеску гемосорбента инкубировали с концентрированной серной кислотой, затем кислоту сливали и помещали уголь в термостат на 10 мин и 40 мин. Кислоту отмывали на пористом стекле до отрицательной реакции промывных вод на сульфат-ионы.

Сорбция мепинала проводилась из водного раствора с исходной концентрацией 75 мг/100 мл.

Навеску в 1 г угля инкубировали в течение полутора часов со 100 мл раствора мепинала при постоянном перемешивании. Отбор проб проводили через каждые 15 минут. Концентрацию мепинала определяли УФ-спектроскопически на спектрофотометре Specord UV VIS.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенных исследований показали, что в течение 60 мин сорбции наблюдается достоверное снижение концентрации мепинала в 3,5–4 раза при использовании как стандартного, так и модифицированного серной кислотой сорбента (рисунок).

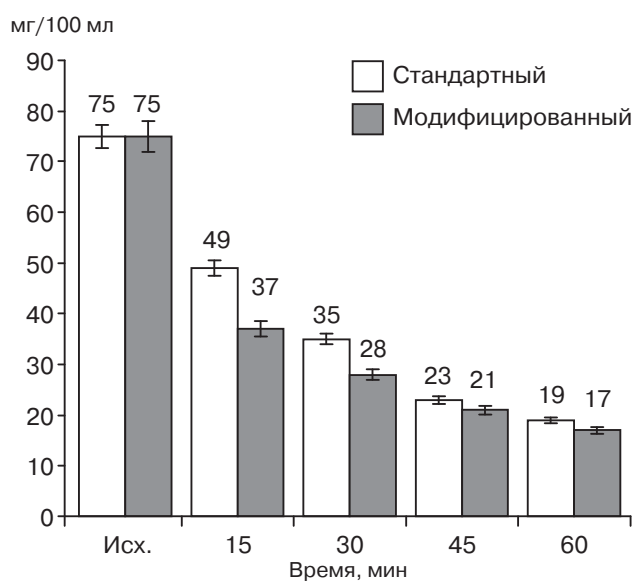


Рисунок. Сравнительная характеристика степени сорбции мепинала на стандартном и модифицированном серной кислотой сорбенте СКН-1К.

Однако при сорбции мепинала модифицированным гемосорбентом наблюдается более быстрое снижение концентрации сорбата. Так, на 15-й минуте сорбции концентрация мепинала в модельном растворе при использовании модифицированного серной кислотой сорбента составляет $37,17 \pm 2,66$ мг/100 мл против $75 \pm 2,85$ мг/100 мл в исходном растворе, в то время как при использовании стандартного угля — $49,03 \pm 3,22$ мг/100 мл ($p < 0,05$).

К 45-й минуте сорбции концентрация мепинала в растворах достигает величин

Таблица

Зависимость степени сорбции мепинала от стадии термической обработки

Время термообработки	Концентрация, мг/100 мл					
	исходная	через 15 мин	через 30 мин	через 45 мин	через 60 мин	через 90 мин
10 мин	$74,97 \pm 3,68$	$39,06 \pm 2,01$	$28,35 \pm 1,81$	$22,05 \pm 0,65$	$18,90 \pm 0,59$	$12,60 \pm 0,44$
40 мин	$74,34 \pm 4,33$	$37,17 \pm 1,52$	$28,98 \pm 2,21$	$21,42 \pm 0,48$	$17,64 \pm 0,62$	$12,61 \pm 0,21$

23,84±1,08 мг/100 мл и 21,42±0,48 мг/100 мл при использовании стандартного и модифицированного угля соответственно, что достоверно не различается ($p>0,05$).

Для оценки сорбционной способности сорбента значительный интерес представляет время 50% снижения концентрации медиала в модельном растворе, которое для стандартного гемосорбента СКН-1К составляет 27 мин, а для модифицированного серной кислотой — 16 мин, т. е. скорость снижения концентрации медиала при использовании модифицированного серной кислотой угля увеличивается на 40%.

Как видно из таблицы, сравнительное изучение двух методов модификации с изменением продолжительности термообработки угля пока-

зало, что увеличение времени термообработки с 10 мин до 40 мин не приводило к достоверным различиям в сорбционной характеристике сорбентов.

ВЫВОДЫ

1. Модифицированный серной кислотой углеродный сорбент СКН-1К обладает большей скоростью и эффективностью сорбции медиала из растворов по сравнению со стандартным углем, что может иметь практическое значение при проведении детоксикации организма.

2. Увеличение продолжительности термообработки не влияет на сорбционные свойства модифицированного гемосорбента.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лужников Е.А., Гольдфарб Ю.С., Марулов А.М. Особенности диагностики и лечения синдрома эндотоксикоза при острых отравлениях химической этиологии // Анест. и реаниматол.— 2002.— № 2.— С. 9–14.
2. Тацкий Ю.П., Восканян Ю.Э., Вывыхвост А.В. Метаболические предикторы висцеральных последствий реперфузионного синдрома при критической ишемии нижних конечностей в раннем послеоперационном периоде // Ангиология и сосудистая хирургия.— 2000.— Т. 6, № 3.— С. 75–78.
3. Болдырев А.Г., Симбирцев А.С., Соколов А.А. и др. Изучение интерлейкинспецифической активности селективных сорбционных материалов на культурах клеток человека // Эфферентная терапия.— 2003.— № 1.— С. 60.
4. Картель Н.Т. Возможности терапевтического действия медицинских сорбентов на основе активированных углей // Эфферентная терапия.— 1995.— № 4.— С. 11–18.
5. Петросян Э.А., Сергиенко В.И., Зеленов В.И. и др. Гемосорбция на модифицированных гемосорбентах при остром медиаловом отравлении // Вестник интенсивной терапии.— 1999.— № 5–6.— С. 189–190.
6. Петросян Э.А., Сухинин А.А., Захарченко И.С., Зеленов В.И. Изучение сорбции медиала на модифицированном сорбенте СКН-1К // Эфферентная терапия.— 2003.— № 1.— С. 34–37.
7. Singhal V.P., Anand M.S., Narayan B.S., Pande B.M. Studies of graphite surface after laser irradiation // Bull. Mater. Sci.— 1997.— Vol. 20, № 5.— P. 719–725.
8. Поконова Ю.В. Активация поверхности углеродных адсорбентов гамма излучением // Перспективные материалы.— 1999.— № 2.— С. 78–81.
9. Патент РФ № 2026086 Способ получения гемосорбента / А.В.Брыкалов, В.Д.Пасечников, С.И.Кольцов // Изобретение.— 1995.— № 1.— С. 126.

Поступила в редакцию 1.10.2004 г.
Рецензент А.В.Соломенников.

УДК 615.847.8:616.12-005.4

МЕТОД ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ АУТОГЕМОМАГНИТОТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ НАРУШЕНИЙ СОСТОЯНИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА И РЕОЛОГИИ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКИМИ ПОРАЖЕНИЯМИ СЕРДЦА И МОЗГА

Н.Г.Кручинский, В.А.Остапенко, А.И.Тепляков, С.В.Плетнев

ГУ здравоохранения «НИИ экологической и профессиональной патологии», г. Могилев,
Республика Беларусь

METHOD OF EXTRACORPORAL AUTOHEMOMAGNETOTHERAPY IN COMPLEX TREATMENT OF DISTURBANCES OF THE STATE OF HEMOSTASIS AND RHEOLOGY OF BLOOD IN PATIENTS WITH ISCHEMIC LESIONS OF THE HEART AND THE BRAIN

N.G.Kruchinsky, V.A.Ostapenko, A.I.Teplyakov, S.V.Pletnev

State Department of Public Health «Scientific research institute of ecological and occupational
pathology» Mogilyov, Belarus republic

© Коллектив авторов, 2005 г.

Приведены результаты лечения гемостазиологических и реологических нарушений у 88 пациентов с ишемической болезнью сердца и головного мозга с применением метода экстракорпоральной аутогемомагнитотерапии. Показана эффективность предложенного метода в купировании диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови и синдрома ее гипервязкости.

Results of treatment of hemostasiologic and rheologic disturbances in 88 patients with ischemic disease of the heart and the brain with the application of the method of extracorporeal autohemomagnetotherapy are presented. Efficiency of the proposed method in arresting disseminated intravascular blood coagulation and the syndrome of its hyperviscosity is shown.

ВВЕДЕНИЕ

Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что ишемическое поражение сердца и мозга атеросклеротического генеза представляет собой дегенеративно-воспалительный процесс в сосудистой стенке, возникающий в результате длительной гемодинамической и (или) биохимической альтерации эндотелия и активации в ответ на повреждение сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза [1–9]. В то же время окклюзионно-тромботические осложнения атеросклероза (инфаркт миокарда и ишемический инсульт) занимают лидирующее место среди причин инвалидности и смертности [1, 2, 10, 11].

Воспалительная природа атеросклеротического поражения сосудистой стенки требует более четкого представления о роли нарушения регуляции структурно-функционального состояния иммунокомпетентных клеток крови, клеточного звена системы гемостаза и гемореологии на уровне привычных, а при развитии сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний —

и патологических межклеточных взаимодействий. Кроме того, актуальной задачей является и разработка методов лечения, основанных на возможности системного влияния на характер патологического процесса [1, 2, 5, 6, 12–16].

В медицинской практике при лечении сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний, в том числе и при выявленном распространенном атеросклеротическом поражении используется множество способов и их сочетаний, например, назначение специальной диеты [17, 18] и различных фармакологических препаратов [1, 2, 14–16, 19, 20]. Достаточно успешно используются в комплексном лечении этих категорий больных и методы физико-химической медицины [13, 14, 21], в том числе и магнитотерапии [12].

С учетом вышеизложенного целью настоящего исследования явилось изучение эффективности использования метода экстракорпоральной аутогемомагнитотерапии (ЭАГМТ) (патент Республики Беларусь № 48566 «Способ лечения распространенного атеросклероза») для коррекции выявляемых гемостазиологических и реологиче-

ских нарушений у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и головного мозга (ИБМ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Предлагаемый метод ЭАГМТ применен нами в комплексном лечении 88 пациентов с различными клиническими вариантами течения ИБС и ИБМ. По нозологической принадлежности пациенты распределялись следующим образом: 44 больных с ИБС (у 38 человек имела место стенокардия напряжения II функционального класса, у 6 человек — стабильная стенокардия напряжения III функционального класса) и 44 больных с ИБМ (у 8 человек был ранний восстановительный период после ишемического инсульта и у 36 человек — прогрессивное течение дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ) на фоне атеросклеротического поражения магистральных артерий и остеохондроза шейного отдела позвоночника, усугубляющего нарушение гемодинамики в вертебробазилярном бассейне).

Диагнозы ИБС и ИБМ верифицированы на основании результатов применения общепризнанных клинических, неврологических, инструментальных и лабораторных методов исследования (электрокардиография, эхокардиоскопия с доплеровским исследованием, ультразвуковая доплерография магистральных артерий, импедансная плетизмография, реоэнцефалография) и биохимических тестов (характеристика липидного и углеводного обмена, маркеры повреждения миокарда, острофазовые реактанты при необходимости), описанных в фундаментальных руководствах [1, 2, 4, 18, 22, 23]. Гемостазиологическое обследование пациентов включало в себя изучение состояния системы гемостаза с помощью развернутой гемостазиограммы [23, 24]. Исследование реологических свойств крови в широком диапазоне скоростей сдвига проводилось нами по схеме, описанной ранее [20].

В качестве контрольной группы были взяты 55 практически здоровых доноров-добровольцев (36 человек составили группу гемостазиологического, а 19 человек — реологического контроля), не принимавших на момент обследования никаких препаратов, влияющих на состояние системы гемостаза и реологические свойства крови.

Все обследованные пациенты получали соответствующее базисное лечение: при ИБС — антиангинальное (декстраны, антагонисты кальция, β -блокаторы, пролонгированные нитраты) [15] и при ИБМ — сосудорегулирующее (декстраны, дезагреганты, эуфиллин, ноотропные препараты) [1, 2, 16].

Методика выполнения ЭАГМТ заключается в воздействии на поток крови пациента вне организма низкочастотным импульсным магнитным

полем с частотой 40–160 Гц (модулирующая частота 10 Гц) [25]. Показаниями для включения в комплексное лечение метода ЭАГМТ у пациентов с ИБС и ИБМ служили более тяжелая клиническая картина заболевания и отсутствие положительной динамики лабораторных параметров гемостаза, реологии крови и протеолиза при проведении комплексного медикаментозного и трансфузионного лечения.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Следует отметить то обстоятельство, что воздействие магнитного поля отличалось хорошей переносимостью и не сопровождалось неприятными субъективными ощущениями у пациентов. Всего было проведено 440 сеансов ЭАГМТ, при которых не наблюдалось отрицательных реакций на эксфузию крови. Только в 5 (1,14% всего объема) процедурах ЭАГМТ при возврате крови пациенту наблюдался тромбоз ловушки для воздуха в системе для переливания. Это осложнение встречалось у пациентов с наиболее высоким исходным уровнем состояния гиперкоагуляции и гипервязкости крови и только при первом сеансе курса ЭАГМТ. Первые две процедуры омагничивания крови на фоне базисной терапии не приводили к изменению как самочувствия пациентов, так и толерантности к физической нагрузке.

Только после третьего сеанса обычно наступала стабилизация клинической картины, которая имела свои особенности у пациентов с ИБС и ИБМ. Так, при ИБС увеличивалась толерантность к физической нагрузке (снижение частоты и уменьшение интенсивности сжимающих болей за грудиной при стенокардии напряжения). У пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей также возрастала устойчивость к физической нагрузке, что проявлялось удлинением проходимой дистанции на фоне улучшения периферического кровоснабжения.

При ИБМ эффект от проводимого лечения зависел от нозологической формы заболевания: наилучшие результаты получены у пациентов с острыми формами — снижение интенсивности головных болей, головокружения предшествовало уменьшению очаговой неврологической симптоматики. Например, из 4 пациентов в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта двое расценили эффект от лечения как «значительное улучшение», а двое — как «улучшение».

Менее выраженный положительный терапевтический эффект получен при включении курса ЭАГМТ в комплексное лечение у пациентов с прогрессивным течением ДЭ. Следует учитывать то обстоятельство, что при этих формах хронической ИБМ положительный эффект от проводимого лечения наблюдается при преоблада-

нии у пациентов жалоб неврологического характера [1]. Напротив, при развитии в клинической картине заболевания синдромов пограничного психопатологического круга и интеллектуально-мнестического снижения результаты проводимого лечения менее выражены, что согласуется с данными литературы, свидетельствующими о необходимости проведения длительной и непрерывной терапии [2, 16]. В целом 65,9% пациентов, получивших курс ЭАГМТ, субъективно расценили результаты лечения как «значительное улучшение», 25% — как «улучшение», и 9,1% — «без изменений». Ухудшения самочувствия и отрицательных изменений в неврологическом и соматическом статусе, связанных с включением в комплексное лечение метода ЭАГМТ, не обнаружено ни в одном случае.

Изменение параметров гемостазиограммы при применении в комплексном лечении пациентов с ИБС и ИБМ курса ЭАГМТ показано в табл. 1. Исходное состояние системы гемостаза и протео-

с явлениями синдрома эндогенной интоксикации (повышение концентрации ВСММ в плазме крови) [8, 20, 24].

Проведение этим пациентам курса ЭАГМТ приводило к нормализации состояния системы гемостаза, что проявилось в разрешении ДВС крови: достоверное удлинение АЧТВ и ТВ, снижение ПТИ и концентрации фибриногена, исчезновение из кровотока продуктов тромбинемии (РКМФ) и гиперпротеолиза (ВСММ).

Оценка влияния метода ЭАГМТ на состояние системы гемостаза проводилась нами с помощью корреляционного анализа, что позволило выявить его основные тенденции (табл. 2). Как видно из представленной таблицы, все корреляционные связи оказались статистически значимыми и отражали направление изменения гемостазиологических параметров в ответ на проводимое лечение с включением в комплекс терапии курса ЭАГМТ. Так, при проведении лечения отмечается увеличение исходно укороченного

Таблица 1

Изменение некоторых параметров гемостазиограммы у пациентов с ишемической болезнью сердца и ишемической болезнью мозга при применении метода экстракорпоральной аутогемамагнитотерапии ($X \pm Sx$; $n=88$)

Параметры гемостазиограммы	Группа гемостазиологического контроля ($n=36$)	До начала курса ЭАГМТ	После курса ЭАГМТ
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	216,13 \pm 16,94	203,67 \pm 11,41	186,22 \pm 10,23
Адгезия, %	30,00 \pm 3,00	45,40 \pm 2,32	35,00 \pm 1,38** ***
Агрегация с АДФ, $\times 10^{-5}$ М, с	17,00 \pm 1,12	10,22 \pm 0,81*	14,07 \pm 0,37** ***
АЧТВ, с	43,00 \pm 1,00	40,34 \pm 3,59	50,11 \pm 2,17** ***
ПТИ, усл. ед.	1,06 \pm 0,03	1,16 \pm 0,01*	0,92 \pm 0,02** ***
Фибриноген, г/л	2,88 \pm 0,09	3,12 \pm 0,07*	2,50 \pm 0,08** ***
РКМФ, мл/л этаноловая проба	6,45 \pm 1,84	12,23 \pm 0,09*	9,91 \pm 0,07** ***
Тромбиновое время, с	15,00 \pm 0,75	10,56 \pm 0,55*	18,00 \pm 1,57**
ВСММ, г/л	0,51 \pm 0,03	0,69 \pm 0,03*	0,59 \pm 0,03**
Фибриназа, с	94,00 \pm 6,00	70,57 \pm 7,73*	62,38 \pm 5,24**
Гематокрит, л/л	0,38 \pm 0,01	0,41 \pm 0,03	0,41 \pm 0,93

Примечание. Достоверные различия ($p < 0,05$) между параметрами: * — с ГК; ** — с ГК и после курса лечения; *** — до и после лечения методом ЭАГМТ.

лиза у обследованных пациентов характеризовалось сдвигом в сторону развития гиперкоагуляции (по сравнению с группой гемостазиологического контроля — ГК), проявлявшимся в повышении концентрации фибриногена и растворимых комплексов мономеров фибрина (РКМФ), высоком значении протромбинового индекса (ПТИ) и укорочении тромбинового времени (ТВ) в сочетании с повышенным содержанием веществ средней молекулярной массы (ВСММ). Описанная гемостазиологическая картина является иллюстрацией развития в организме II (переходной) стадии процесса диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) крови

АЧТВ, уменьшение ПТИ, удлинение ТВ при снижении концентрации РКМФ.

Полученная картина может быть расценена как снижение уровня гиперкоагуляционного состояния по тестам, затрагивающим практически все фазы свертывания крови, а снижение содержания РКМФ указывало на уменьшение выраженности тромбинемии. Более того, помимо уменьшения активности ДВС крови, отмечается усиление ее фибринолитического потенциала по тесту эуглобулинзависимого фибринолиза (ЭЗФ). Отсутствие же изменений по тесту хагеманзависимого фибринолиза (ХЗФ) при укорочении времени ЭЗФ можно расценивать как бла-

Таблица 2

Изменение состояния системы гемостаза в процессе лечения пациентов с распространенным (ишемическая болезнь сердца и ишемическая болезнь мозга) атеросклерозом (n=88) методом экстракорпоральной аутогемоманнитотерапии по данным корреляционного анализа

Показатели	Коэффициент корреляции	p
АЧТВ, с	0,268	0,010
Протромбиновый индекс, усл. ед.	-0,34	0,001
β -нафтоловый тест, мл/л	-0,218	0,040
Эуглобулинзависимый фибринолиз, мин	-0,45	0,000
Тромбиновое время, с	0,234	0,022

гоприятный признак, так как оно не является результатом контактной активации.

В целом динамика изменений гемостазиологической картины являлось положительной, так как помимо снижения функциональной активности тромбоцитов и уменьшения выраженности гиперкоагуляционного состояния отмечалось усиление антитромботического потенциала, что сопровождалось уменьшением смещения исходно нарушенного гемостазиологического равновесия. Эти изменения существенно снижают риск развития тромботических осложнений атеросклеротического поражения сосудистой стенки при его наиболее актуальных (ИБС и ИБМ) нозологических формах.

В табл. 3 представлены результаты реологических исследований при проведении курса ЭАГМТ у пациентов с ИБС и ИБМ. Как видно из этой

та), так и их распределения по объему (RDW-CV), что может рассматриваться как признак обновления красного кровяного ростка. Также отмечалось статистически значимое улучшение и состояния вязкостных свойств крови при высоких (200 с^{-1} и 100 с^{-1}) и, что особенно важно, при низких (20 с^{-1}) скоростях сдвига. Это указывает на улучшение ее текучести и устранение состояния гипервязкости, что также способствует и разрешению процесса ДВС.

Основные тенденции в динамике изменения величин вискозиметрических параметров крови под влиянием курса ЭАГМТ, выявленные нами при проведении корреляционного анализа, представлены в табл. 4. При применении этого метода эфферентной терапии выраженные зависимости наблюдаются в изменении вискозиметрических параметров крови при высоких скоро-

Таблица 3

Изменения реологических свойств крови и структурно-функциональных параметров эритроцитов при применении курса экстракорпоральной аутогемоманнитотерапии у пациентов с ишемической болезнью сердца и ишемической болезнью мозга ($\bar{X} \pm Sx$; n=88)

Параметр	Группа реологического контроля (n=19)	До начала курса ЭАГМТ	После курса ЭАГМТ
200 с^{-1}	$5,02 \pm 0,09$	$6,66 \pm 0,32^*$	$5,43 \pm 0,14^{**}$
100 с^{-1}	$5,51 \pm 0,11$	$7,41 \pm 0,39^*$	$5,99 \pm 0,15^{**}$
50 с^{-1}	$6,18 \pm 0,14$	$10,82 \pm 0,13^*$	$8,79 \pm 0,50^{**}$
20 с^{-1}	$7,94 \pm 0,19$	$10,20 \pm 0,73^*$	$7,58 \pm 0,20^{**}$
Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$	$4,55 \pm 0,12$	$4,49 \pm 0,098$	$4,43 \pm 0,096$
MCV, фл	$87,61 \pm 2,85$	$97,5 \pm 21,27^*$	$89,08 \pm 2,70^{**}$
RDW-CV, %	$13,11 \pm 0,09$	$14,18 \pm 0,18^*$	$13,30 \pm 2,70^{**}$

Примечание. Достоверные ($p < 0,05$) различия между параметрами: * — по сравнению с группой реологического контроля; ** — по сравнению со значениями параметров до проведения курса ЭАГМТ.

таблицы, исходное состояние реологических свойств крови у обследованных 88 пациентов также значительно отличалось от группы реологического контроля (ГРК) в сторону развития синдрома ее гипервязкости и ухудшения структурно-функциональных параметров эритроцитов.

Применение в комплексном лечении пациентов с ИБС и ИБМ курса магнитотерапии выявило статистически значимое снижение значений как параметра MCV (средний объем эритроци-

ствях сдвига, при которых эритроциты подвергаются наибольшим деформациям в потоке.

Отрицательный характер связи свидетельствует о том, что в результате проведенного лечения снижается вязкость при этих скоростях сдвига, а значит уменьшается и жесткость эритроцитных мембран. Интересно отметить и то обстоятельство, что величина коэффициента корреляции снижается с уменьшением скорости сдвига. Следовательно, влияние на деформируемость эритроци-

Таблица 4
Изменение реологических свойств крови в процессе лечения пациентов с ишемической болезнью сердца и ишемической болезнью мозга методом экстракорпоральной аутогемомангнитотерапии по данным корреляционного анализа (n=88)

Параметр	Коэффициент корреляции	p
Вязкость крови (сП) при скорости сдвига:		
300 с ⁻¹	-0,369	0,000
200 с ⁻¹	-0,358	0,001
100 с ⁻¹	-0,357	0,001
75 с ⁻¹	-0,352	0,001
50 с ⁻¹	-0,344	0,001
20 с ⁻¹	-0,331	0,002
10 с ⁻¹	-0,256	0,031

тов является, на наш взгляд, одним из ведущих механизмов лечебного действия метода ЭАГМТ.

При низких скоростях сдвига полученные коэффициенты указывают на менее жесткий характер связи, однако в наших предыдущих исследованиях было показано, что при снижении напряжения сдвига дисперсия вязкости крови значительно возрастает, отражая снижение скорости сдвига [20]. Приведенные выше результаты корреляционного анализа в определенной степени

изменяют наше представление о соотношении плазмы и структурно-функциональных параметров эритроцитов как факторов суспензионной устойчивости крови: энергетическое воздействие, изменяя функционально-метаболическое состояние эритроцитов, снижает суспензионную устойчивость крови.

ВЫВОДЫ

1. Метод экстракорпоральной аутогемомангнитотерапии показал достаточно высокую эффективность в комплексном лечении пациентов с ишемической болезнью сердца и ишемической болезнью мозга в устранении проявлений диссеминированного внутрисосудистого свертывания и гипервязкости крови.

2. При недостаточной эффективности проводимого медикаментозного лечения в комплекс терапевтических мероприятий целесообразно включать метод экстракорпоральной аутогемомангнитотерапии, который является адекватным для достижения и закрепления оптимального терапевтического эффекта за счет усиления антитромботического потенциала крови при устранении гемостазиологических и реологических нарушений у пациентов с ишемической болезнью сердца и ишемической болезнью мозга.

ЛИТЕРАТУРА

1. Виленский Б.С. Инсульт.— СПб., 1995.— 287 с.
2. Гусев Е.И. Ишемическая болезнь головного мозга // Вестн. РАМН.— 1993.— № 7.— С. 34–39.
3. Конди С. Сердечно-сосудистые заболевания в Центральной и Восточной Европе // Наше здоровье.— 1995.— № 7.— С. 32–33.
4. Лелюк С.Э., Лелюк В.Г. Современные представления о цереброваскулярном резерве при атеросклеротической патологии магистральных артерий головы (обзор литературы) // Ультразвуковая диагностика.— 1997.— № 1.— С. 43–55.
5. Маянский Д.Н. Взаимодействие лейкоцитов с эндотелием сосудов // Усп. совр. биол.— 1988.— Т. 106, № 2 (5).— С. 291–305.
6. Нагорнев В.А. Кинетика клеток сосудистой стенки и атерогенез // Арх. патол.— 1998.— Т. 60, № 1.— С. 39–43.
7. Сосудистый эндотелий / Под ред. В.В.Куприянова, И.И. Бобрика, Я.Л.Караганова.— Киев: Здоров'я, 1986.— 248 с.
8. Теплякова Д.В., Тепляков А.И., Кручинский Н.Г., Остапенко В.А. Ишемическая болезнь мозга в условиях низкоуровневого радиационного воздействия: некоторые гематологические аспекты. Сообщение 1. Особенности состояния системы гемостаза // Эфферентная терапия.— 1999.— Т. 5, № 3.— С. 58–62.
9. Харченко В.И., Иоффина О.Б., Куперберг Е.Б. и др. К вопросу о современной трактовке факторов риска болезни системы кровообращения, связанных с атеросклерозом // Ангиология и сосудистая хирургия.— 1998.— Т. 4, № 1.— С. 137–143.
10. Антипов В.В. Тенденции изменения ожидаемой продолжительности жизни за период 1976 — 1995 гг. // Медико-биол. аспекты аварии на ЧАЭС.— 1998.— № 3.— С. 19–21.
11. Денисевич Н.К., Малахова И.В., Поляков С.М. Инвалидность вследствие болезней системы кровообращения населения Беларуси, пострадавшего от катастрофы на Чернобыльской АЭС // Медико-биол. аспекты аварии на ЧАЭС.— 2001.— № 2.— С. 3–8.
12. Золотухина Е.И. Использование общей магнитотерапии в лечении больных артериальной гипертензией // Здоровоохранение (Минск).— 2004.— № 4.— С. 28–30.
13. Карандашов В.И., Петухов Е.Б., Зродников В.С. Клиническое значение высокой вязкости крови и возможности ее снижения методами фототерапии // Клини. мед.— 1997.— № 8.— С. 19–22.

14. Шутов А.А., Каракулова Ю.В., Чудинов А.А. Патология системы гемостаза в остром периоде ишемического инсульта и возможности ее терапевтической коррекции // Журн. неврол. психиатр.— 1996.— Т. 96, № 1.— С. 45–49.
15. Чазов Е.И. Возможности консервативной терапии ИБС. Успехи и разочарования // Тер. арх.— 1995.— № 9.— С. 3–9.
16. Bousser M.-G. Antithrombotic strategy in stroke // Thromb. Haemost.— 2001.— Vol. 86, № 1.— P. 1–7.
17. Астафьева И.А., Ли Е.Д., Данилова Л.Л. и др. Влияние антилипидемической терапии на гемостаз у больных ишемической болезнью сердца // Кардиология.— 1996.— № 5.— С. 11–17.
18. Thompson G.R. A Handbook of hyperlipidemia.— London: Current Science Ltd, 1989.— 255 p.
19. Панченко Е.П., Добровольский А.Б. Возможности диагностики нарушений гемостаза и перспективные направления антитромботической терапии при ишемической болезни сердца // Кардиология.— 1996.— № 5.— С. 4–10.
20. Теплякова Д.В., Тепляков А.И., Кручинский Н.Г., Остапенко В.А. Ишемическая болезнь мозга в условиях низкоуровневого радиационного воздействия: некоторые гематологические аспекты. Сообщение 2. Особенности состояния эритронов и реологических свойств крови // Эфферентная терапия.— 2000.— Т. 6, № 1.— С. 32–35.
21. Деденко И.К., Стариков А.В., Торбин В.Ф., Пострелко В.М. Эфферентные методы лечения радиационных и токсических энцефалопатий.— Киев: Нора-принт, 1998.— 398 с.
22. Инструментальные методы исследования в кардиологии (Руководство) / Под ред. Г.И.Сидоренко.— Минск: БелНИИ кардиологии, 1994.— 272 с.
23. Tietz N.W. Clinical Guide to Laboratory Tests.— Philadelphia, London, Toronto, Mexico City, Rio de Janeiro, Sidney, Tokyo: W.B.Saunders Company, 1983.— 480 p.
24. Иванов Е.П. Руководство по гемостазиологии.— Минск: Беларусь, 1991.— 302 с.
25. Экстракорпоральная аутогемомагнитотерапия: Метод. пособие для врачей / Остапенко В.А., Улащик В.С., Кручинский Н.Г., Кирковский В.В., Плетнев С.В. и др.— Минск: РЦНМИ, 2001.— 28 с.

Поступила в редакцию 16.05.2004 г.
Рецензент Н.А.Беляков.

УДК 616.839:616.61:616-073.27

ОСОБЕННОСТИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ, ПОЛУЧАЮЩИХ ДИАЛИЗНУЮ ТЕРАПИЮ

Н.А.Овсянникова, Н.М.Жулев, А.Л.Арьев, К.Я.Гуревич, С.Н.Жулев
Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, Россия

SPECIFIC FEATURES OF INDEXES OF VEGETATIVE NERVOUS SYSTEM IN PATIENTS WITH CHRONIC RENAL FAILURE RECEIVING DIALYSIS THERAPY

N.A.Ovsyannikova, N.M.Zhulyov, A.L.Arjev, A.L.Gurevich, S.N.Zhulyov
St.-Petersburg medical academy of postgraduate studies, Russia

© Коллектив авторов, 2005 г.

Целью работы являлось изучение особенностей показателей вегетативной нервной системы у больных с терминальной почечной недостаточностью, находящихся на заместительной терапии. Обследованы 96 пациентов с паренхиматозными заболеваниями почек в терминальной стадии хронической почечной недостаточности, получающих диализную терапию. Больные были разделены на две группы: получавшие лечение хроническим гемодиализом и получавшие лечение постоянным амбулаторным перитонеальным диализом. Вегетативный тонус оценивался при помощи исследования минутного объема крови (непрямым способом Лилье — Штрандера и Цандера). Вегетативная реактивность анализировалась в пробе Даньини — Ашнера. Вегетативное обеспечение деятельности оценивалось в ортоклиностатической пробе. Полученные результаты свидетельствуют о вовлечении у больных на заместительной терапии как парасимпатического отдела, так и симпатического отдела вегетативной нервной системы. Вид заместительной терапии не оказывает влияние на вегетативный тонус и реактивность организма. Нормальное вегетативное обеспечение достоверно чаще выявляется у больных, получающих постоянный амбулаторный перитонеальный диализ, по сравнению с пациентами, получающими хронический гемодиализ.

The aim of the research was to study specific features of indexes of vegetative nervous system in patients with terminal renal failure who receive substitution therapy. There were examined 96 patients with parenchymatous diseases of kidneys at the terminal stage of chronic renal failure who received dialysis therapy. The patients were divided into two groups: those receiving treatment with the help of chronic hemodialysis and those receiving treatment with the help of constant outpatient peritoneal dialysis. The vegetative tone was assessed by the study of minute blood volume (indirect method of Lilje—Strander and Zander). The vegetative reactivity was analyzed in the Danjini — Ashner test. Vegetative provision of activity was assessed in orthoclinical test. The results obtained testify to involvement of both parasympatic and sympatic section of the vegetative nervous system in patients receiving substitution therapy. The type of substitution therapy does not affect the vegetative tone and the reactivity of the organism. Normal vegetative provision is reliably more often revealed in patients who receive constant outpatient peritoneal dialysis as compared with patients receiving chronic hemodialysis.

ВВЕДЕНИЕ

Вегетативная нервная система (ВНС) контролирует основные висцеральные функции организма: артериальное давление, перистальтику желудочно-кишечного тракта, половую функцию, поддержание температуры тела, а также кардиальную активность. Контроль осуществляется посредством симпатических и парасимпатических путей [1, 2].

Автономная дисфункция может приводить к целому ряду осложнений. Также нарушения автономной функции влияют на выживаемость пациентов [3]. Вопросы патогенеза нарушений автономной регуляции изучены недостаточно [4].

Поражение ВНС встречается у всех больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности на заместительной терапии [5–7]. G.Vita и соавт. (1999) показали, что у большинства пациентов, получающих гемодиализ,

выявляется по крайней мере один симптом, свидетельствующий об автономной невропатии. Только у 10% больных отмечается нормальный ответ на проводимые вегетативные тесты [8]. По другим данным, только у 50% больных, получающих лечение гемодиализом, выявляется изменение интервала $R - R$ на ЭКГ, свидетельствующее о вовлечении автономной нервной системы. При этом степень повреждения автономной функции после начала проведения гемодиализа различна — от умеренной до выраженной [9, 10].

У большинства пациентов отмечается раннее вовлечение как парасимпатической, так и симпатической нервной системы. Поражение блуждающего нерва может быть как изолированным, так и сочетаться с симпатической дисфункцией [5–7, 11]. Изолированное поражение только симпатической нервной системы не выявлено ни у одного пациента [8].

По данным Н. Takahashi и соавт. (1996), у больных с интрадиализной гипотензией выявлено повреждение как симпатического, так и парасимпатического отдела ВНС [12]. По мнению других авторов, у 80% больных с уремией на гемодиализе повышен тонус симпатического отдела нервной системы, и именно это играет основную роль в повышении периферического сосудистого сопротивления и развитии почечной гипертензии [13].

Пациенты с терминальной ХПН имеют достоверно более высокую частоту кардиальной смерти [14]. У 15% больных, получающих как ХГД, так и ПАПД и ожидающих пересадки почки, развивается синдром внезапной сердечной смерти. Одной из его причин называют нарушения ВНС. Механизм внезапной смерти изучен недостаточно, вероятно, он связан с фибрилляцией желудочков [15]. D.J. Ewing и соавт. (1991) обнаружили связь между интервалом $Q - T$ на ЭКГ, который удлиняется при прогрессировании автономной дисрегуляции, и нарушениями ритма, приводящими к внезапной смерти [16].

У больных, находящихся на постоянном амбулаторном перитонеальном диализе, выявлены более выраженные изменения ВНС, чем у паци-

ентов, получающих хронический гемодиализ [7]. Другие исследователи указывают на то, что адекватный ПАПД приводит к замедлению прогрессирования автономной невропатии [17].

Целью нашего исследования являлось изучение особенностей показателей вегетативной нервной системы у больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности, находящихся на заместительной терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы 96 пациентов с паренхиматозными заболеваниями почек в терминальной стадии ХПН, получающих заместительную терапию.

Все обследованные были разделены на две группы: 1-я группа — больные, получавшие лечение хроническим гемодиализом (52 человека); 2-я группа — больные, получавшие лечение постоянным амбулаторным перитонеальным диализом (44 человека).

Критерием исключения из исследования было наличие у пациентов сахарного диабета 1-го и 2-го типа и системных заболеваний соединительной ткани.

По полу больные распределялись следующим образом: в 1-й группе — 27 мужчин и 25 женщин, во 2-й группе — 21 мужчина и 23 женщины.

В 1-ю группу были включены пациенты в возрасте от 22 до 72 лет (средний возраст $48,78 \pm 1,7$ года). Во 2-й группе возраст больных составил от 18 до 83 лет (средний возраст $50,66 \pm 2,29$). Средний возраст пациентов в обеих группах не имел достоверных различий ($p > 0,05$). На момент начала заместительной терапии у всех больных была выявлена ХПН IIБ–IIIА стадии. Для оценки степени поражения почек использовалась классификация С.И. Рябова — Б.Б. Бондаренко (1975). Распределение пациентов по основному заболеванию представлено в табл. 1.

Длительность основного заболевания в 1-й группе составила $20,24 \pm 1,66$ года, во 2-й — $19,96 \pm 1,72$ года. Длительность артериальной гипертензии в 1-й группе составила $11,64 \pm 1,51$ года, во 2-й — $11,90 \pm 2,44$ года ($p > 0,05$). Средняя

Таблица 1

Характеристика больных, получающих лечение хроническим гемодиализом и постоянным амбулаторным перитонеальным диализом

Показатель	1-я группа		2-я группа		p
	абс. число	%	абс. число	%	
Хронический гломерулонефрит	33	64	24	55	>0,05
Хронический тубулоинтерстициальный нефрит	7	13	7	16	>0,05
Поликистоз почек	7	13	4	9	>0,05
Синдром Альпорта	1	2	3	7	>0,05
Аномалии развития почек	—	—	5	11	>0,05
Эссенциальная гипертензия	4	8	1	2	>0,05

длительность диализной терапии достоверно не различалась в обеих группах.

Оценка состояния вегетативной нервной системы проводилась в междиализные дни у больных, получающих лечение ХГД, и после утреннего обмена диализирующего раствора у больных, получающих лечение ПАПД.

Вегетативный тонус оценивался при помощи исследования минутного объема крови (непрямым способом Лиле — Штрандера и Цандера) [18]:

$$\text{Амплитуда АД} = \text{АДсист.} - \text{АДдиаст.};$$

$$\text{АДср.} = \text{АДсист.} + \text{АДдиаст.}/2;$$

$$\text{АДред.} = \text{Амплитуда АД}/\text{АДср.} \times 100;$$

$$\text{МО} = \text{АДред.} \times \text{ЧСС.}$$

Вегетативная реактивность анализировалась в пробе Даньини — Ашнера [18]. Вегетативное обеспечение деятельности оценивалось в ортоклиностатической пробе [18].

Статистическую обработку полученных в процессе исследования данных выполняли с помощью программной системы STATISTICA for Windows (версия 5.11). Для анализа межгрупповых различий применяли методы непараметрической статистики (McNemar χ^2 тест). Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализируя показатели состояния исходного вегетативного тонуса, мы получили относительно однородные данные в обеих группах (табл. 2).

Вегетативное равновесие (эйтония) наблюдалось у 6 (12%) больных, получающих ХГД, и у 6 (14%) пациентов, получающих ПАПД ($p > 0,05$). Преобладание симпатического тонуса также наблюдалось у незначительного числа больных в обеих группах. Так, в группе находящихся на гемодиализе симпатикотония выявлялась у 6 (12%) пациентов, среди получающих перитонеальный диализ — у 8 (18%) больных ($p > 0,05$). В обеих группах было отмечено преобладание парасимпатического тонуса: у 40 (76%) больных, получающих ХГД, и у 30 (68%) пациентов, получающих ПАПД, наблюдалась парасимпатикотония ($p > 0,05$).

При сопоставлении параметров вегетативной регуляции достоверных различий между группами выявлено не было (табл. 3).

Нормальная вегетативная реактивность отмечалась у 6 (12%) больных, получающих ХГД, и у 13 (30%) пациентов, получающих ПАПД ($p > 0,05$). Пониженная и извращенная вегетативная реактивность выявлялась соответственно у 9 (17%) и 10 (19%) больных, находящихся на гемодиализе. В группе больных, получающих перитонеальный диализ, пониженная вегетативная реактивность наблюдалась у 9 (20%), а извращенная реактивность — у 4 (9%) человек. В обеих группах наблюдалось изменение вегетативных реакций с преобладанием повышенной вегетативной реактивности. Среди больных, получающих ХГД, повышенная реактивность отмечалась у 27 (52%), а среди больных, получающих ПАПД, — у 18 (41%).

Таблица 2
Особенности вегетативного тонуса у больных, получающих различные виды заместительной терапии (McNemar χ^2 тест)

Характеристика вегетативного тонуса	Число больных		χ^2_{1-2}	P_{1-2}
	ХГД	ПАПД		
	1	2		
Эйтония	6	6	0,80	0,77
Симпатический	6	8	0,70	0,79
Парасимпатический	40	30	1,16	0,28
Всего	52	44	0,51	0,47

Таблица 3
Особенности вегетативной реактивности у больных, получающих различные виды заместительной терапии (McNemar χ^2 тест)

Характеристика вегетативной реактивности	Число больных		χ^2_{1-2}	P_{1-2}
	ХГД	ПАПД		
	1	2		
Нормальная	6	13	1,89	0,17
Пониженная	9	9	0,06	0,81
Повышенная	27	18	1,42	0,23
Извращенная	10	4	1,79	0,18
Всего	52	44	0,51	0,47

Таблица 4

**Особенности вегетативного обеспечения у больных, получающих различные виды заместительной терапии
(McNemar χ^2 тест)**

Характеристика вегетативного обеспечения	Число больных		χ^2_{1-2}	p ₁₋₂
	ХГД	ПАПД		
	1	2	3	4
Нормальное	10	24	4,97	0,025
Недостаточное	30	12	6,88	0,08
Избыточное	12	8	0,45	0,50
Всего	52	44	0,51	0,47

При оценке вегетативного обеспечения у больных, получающих диализную терапию, были получены следующие результаты (табл. 4).

В группе больных, находящихся на ПАПД, преобладало нормальное вегетативное обеспечение — у 24 (55%) человек, а среди больных, получающих ХГД, нормальное обеспечение регистрировалось только у 10 (19%) человек ($p < 0,05$). У 30 (58%) больных, получающих гемодиализ, отмечалось недостаточное вегетативное обеспечение, а среди пациентов, находящихся на ПАПД, — только у 12 (27%) человек. Достоверных различий при этом не получено, но можно говорить о существовании такой тенденции ($p = 0,08$). Избыточное вегетативное обеспечение наблюдалось у 12 (23%) больных, получающих ХГД, и у 8 (18%) пациентов, получающих ПАПД ($p > 0,05$).

Исследование параметров ВНС является одной из важных задач изучения функционального состояния организма. Именно она играет решающую роль в жизнедеятельности организма [18].

Вегетативный тонус и реактивность дают представление о гомеостатических возможностях организма [19]. В нашем исследовании у больных на заместительной терапии было получено преобладание тонуса парасимпатического отдела вегетативной нервной системы. При этом не было выявлено достоверных различий в зависимости от вида диализной терапии. Полученные результаты не согласуются с данными R.L.Converse и соавт. (1992), которые отмечают повышение тонуса симпатического отдела ВНС [13].

При исследовании вегетативной реактивности не было выявлено достоверных различий между больными, получающими ХГД и ПАПД. В обеих группах отмечается вовлечение как симпатического, так и парасимпатического отдела ВНС. По-

добные закономерности были показаны также в исследованиях других авторов [5, 6, 20]. При этом нормальный ответ на проводимые вегетативные тесты отмечался только у 12% больных на ХГД, что согласуется с данными G.Vita и соавт. (1999) [8], и у 30% больных на ПАПД.

Показатели вегетативного обеспечения позволяют судить об адаптивных возможностях организма [19]. В исследованиях S.Laaksonen и соавт. (2000) отмечается, что адекватный ПАПД приводит к замедлению прогрессирования нарушений ВНС [17]. В нашем исследовании получены данные, что у больных, получающих ПАПД, достоверно чаще отмечалась нормальная характеристика вегетативного обеспечения по сравнению с больными, получающими ХГД ($p = 0,025$), что характеризует эффективность перитонеального диализа. В то же время, по данным D.K.Nathaway и соавт. (1998), более выраженные изменения ВНС выявляются у больных, находящихся на ПАПД [7].

ВЫВОДЫ

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о преобладании у больных на заместительной терапии парасимпатического тонуса ВНС. При этом отмечается вовлечение как парасимпатического, так и симпатического отдела ВНС. Вид заместительной терапии не оказывает влияния на вегетативный тонус и реактивность организма. Нормальное вегетативное обеспечение, как показатель адаптивных возможностей организма, достоверно чаще выявляется у больных, получающих постоянный амбулаторный перитонеальный диализ, по сравнению с пациентами, получающими хронический гемодиализ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Barron K.D., Chokroverty S. Anatomy of the autonomic nervous system: Brain and brainstem // Clinical Autonomic Disorders Ed. P.A.Lou.— Boston: MA. Little, Brown.— 1993.— P. 3—15.
2. Guyton A.C., Hall J.E. Textbook of Medical Physiology.— 9th ed.— Philadelphia: PA. Saunders, 1996.
3. Navarro X., Kennedy W.R., Aeppli D., Sutherland D.E. Neuropathy and mortality in diabetes: Influence of pancreas transplantation // Muscle Nerve.— 1996.— Vol. 19.— P. 1009—1016.

4. *Vita G., Messina C., Savica V., Bellinghieri G.* Uremic autonomic neuropathy // *J. Auton. Nerv. Syst.*— 1990.— Vol. 30, Suppl. 2.— P. 179–184.
5. *Ewing D.J., Winney R.* Autonomic function in patients with chronic renal failure on intermittent haemodialysis // *Nephron.*— 1975.— Vol. 15.— P. 424–429.
6. *Cloarec-Blanchard L., Girard A., Houhou S. et al.* Spectral analysis of short-term blood pressure and heart rate variability in uraemic patients // *Kidney Int.*— 1992.— Vol. 41, Suppl. 37.— P. 14–18.
7. *Hathaway D.K., Cashion A.K., Milstead E.J. et al.* Autonomic dysregulation in patients awaiting kidney transplantation // *Amer. J. Kidney Dis.*— 1998.— Vol. 32.— P. 221–229.
8. *Vita G., Bellinghieri G., Trusso A. et al.* Uremic autonomic neuropathy studied by spectral analysis of heart rate // *Kidney Int.*— 1999.— Vol. 56.— P. 232–237.
9. *Campese V.M., Romoff M.S., Levitan D. et al.* Mechanisms of autonomic nervous system dysfunction in uremia // *Kidney Int.*— 1981.— Vol. 20.— P. 246–253.
10. *Heidbreder E., Schafferhans K., Heidland A.* Autonomic neuropathy in chronic renal insufficiency: Comparative analysis of diabetic and nondiabetic patients // *Nephron.*— 1985.— Vol. 41.— P. 50–56.
11. *Malik S., Winney R.J., Ewing D.J.* Chronic renal failure and cardiovascular autonomic function // *Nephron.*— 1986.— Vol. 43.— P. 191–195.
12. *Takahashi H., Matsuo S., Toriyama T. et al.* Autonomic Dysfunction in Haemodialysis Patients with Persistent Hypotension // *Nephron.*— 1996.— Vol. 72.— P. 418–423.
13. *Converse R.L., Jacobsen T.N., Toto R.D. et al.* Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure // *N. Engl. J. Med.*— 1992.— Vol. 327.— P. 1912–1918.
14. *Friedmann E.A.* Management choices in diabetic end-stage renal disease // *Nephrol. Dial. Transplant.*— 1995.— Vol. 10.— P. 61–69.
15. *Lown B., Verrier R.L.* Neural activity and ventricular fibrillation // *N. Engl. J. Med.*— 1996.— Vol. 294.— P. 1165–1170.
16. *Ewing D.J., Boland O., Neilson J.M. et al.* Autonomic neuropathy, QT interval lengthening, and unexpected deaths in male diabetic patients // *Diabetologia.*— 1991.— Vol. 34.— P. 182–185.
17. *Laaksonen S., Voipiopulkki L.-M., Erkinjuntti M. et al.* Does dialysis therapy improve autonomic and peripheral nervous system abnormalities in chronic uraemia? // *J. In. Med.*— 2000.— Vol. 248.— P. 21–26.
18. *Вегетативные расстройства. Клиника. Диагностика. Лечение / Под ред. А.М. Вейна.*— М.: Мед. информ. агентство, 2000.— 752 с.
19. *Соловьева А.Д., Данилов А.Б., Хаспекова Н.Б.* Методы исследования вегетативной нервной системы // *Вегетативные расстройства. Клиника. Диагностика. Лечение / Под ред. А.М. Вейна.*— М.: Мед. информ. агентство, 2000.— С. 44–108.
20. *Hathaway D.K., Cashion A.K., Wicks M.N. et al.* Cardiovascular dysautonomia of patients with end-stage renal disease and type I or II diabetes // *Nurs. Res.*— 1998.— Vol. 47.— P. 171–179.

Поступила в редакцию 1.02.2005 г.
Рецензент *Н.Ю.Александров.*

УДК 616-005.1-08:616.61:616-02.151

ОПТИМИЗАЦИЯ ТАКТИКИ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С ТЯЖЕЛОЙ ФОРМОЙ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ

И.Б.Матвеева, В.И.Рабинович, Н.А.Беляков

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования; Башкирский государственный медицинский университет; Городская клиническая больница № 13, Уфа, Россия

OPTIMIZATION OF TACTICS OF EXTRACORPORAL THERAPY IN PATIENTS WITH SEVERE HEMORRHAGIC FEVER WITH RENAL SYNDROME

I.B.Matveyeva, V.I.Rabinovich, N.A.Belyakov

St. Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies; Bashkirian State Medical University; City Clinical Hospital № 13 of Ufa, Russia

© Коллектив авторов, 2005 г.

Исследована возможность купирования геморрагического синдрома у 74 больных с тяжелой осложненной формой геморрагической лихорадки с почечным синдромом при включении в комплексную терапию операций плазмафереза. Проведена сравнительная оценка эффективности плазмафереза в зависимости от этапа заместительной почечной терапии, на котором он был применен.

The possibility of arresting the hemorrhagic syndrome in 74 patients with severe complication of hemorrhagic fever with renal syndrome was investigated with plasmapheresis operations being included in complex therapy. There was made comparative assessment of efficacy of plasmapheresis depending on the stage of substitution renal therapy at which it was carried out.

ВВЕДЕНИЕ

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) — вирусное природно-очаговое заболевание. Один из наиболее крупных и активных очагов ГЛПС в мире расположен на территории республики Башкортостан [1–3]. Основными клиническими проявлениями этого заболевания являются лихорадка, геморрагический и нефротический синдромы. Тяжелые формы ГЛПС осложняются острой почечной недостаточностью (ОПН) и синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС). В последние годы в лечении ОПН при ГЛПС широко применяется временное замещение утраченной выделительной функции почек, что позволяет пациентам дожить до периода восстановления диуреза. Отмечается высокая терапевтическая эффективность гемодиализа (ГД), выражающаяся в улучшении общего состояния пациентов с ГЛПС, снижении уровня азотемии, купировании дисэлектролитных расстройств и нормализации кислотно-основного состояния крови [2–5]. Вместе с тем в отечественной печати продолжает обсуждаться вопрос о целесообразности применения ГД, показаниях к его при-

менению и тактике диализного лечения. Некоторые авторы, высказывающиеся за ограниченное применение ГД, ссылаются на большое количество осложнений геморрагического характера при проведении заместительной почечной терапии [2, 3, 5].

Геморрагический синдром при ГЛПС значительно утяжеляет состояние пациентов и становится непосредственной причиной смерти вследствие кровоизлияния в различные отделы ЦНС (гипофиз, ствольные структуры головного мозга) и надпочечники.

Таким образом, борьба с проявлениями геморрагического синдрома при ГЛПС становится весьма актуальной, заставляя вырабатывать новую тактику лечения, включающую в себя различные сочетания методов экстракорпоральной гемокоррекции, в частности ГД и плазмафереза (ПА). Однако нами было отмечено, что при лечении ГЛПС эффективность ПА в купировании проявлений геморрагического синдрома не всегда одинакова и зависит от времени его включения в комплекс эфферентной терапии.

Целью нашего исследования было определение этапа заместительной почечной терапии, на котором наиболее целесообразно применение

плазмафереза для купирования геморрагического синдрома.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В группы наблюдения и в контрольную группу вошли пациенты (74 человека) с клинически установленным диагнозом ГЛПС, лабораторно подтвержденным иммунофлюоресцентным методом парных сывороток. Пациенты во всех группах сравнения были в возрасте от 31 до 47 лет.

Пациенты были разделены на группы. 1-ю группу (18 человек) составили 16 мужчин и 2 женщины с олигоанурической стадией ОПН при ГЛПС, у которых применялись ГД и ПА. ПА был включен в комплекс лечебных мероприятий за $2,6 \pm 0,1$ часа до проведения ГД. В этой группе проводилось $2,2 \pm 0,2$ операции ПА на одного пациента.

2-ю группу (16 человек) составили 15 мужчин и 1 женщина с олигоанурической стадией ОПН при ГЛПС, у которых также применялись ГД и ПА. ПА проводился во время сеансов ГД в одном экстракорпоральном контуре. В этой группе проводилось $2,6 \pm 0,1$ операции ПА на одного пациента.

3-ю группу (21 больной) составили 18 мужчин и 3 женщины с олигоанурической стадией ОПН при ГЛПС, у которых также применялись ГД и ПА. В этой группе ПА проводился через $4,3 \pm 0,2$ часа после проведения ГД. Проводилось $2,3 \pm 0,1$ операции ПА на одного пациента.

4-ю группу — контрольную (19 человек) — составили 16 мужчин и 3 женщины с олигоанурической стадией ОПН при ГЛПС, у которых применялся только ГД. ПА этим пациентам не проводился.

Пациенты всех групп находились на лечении в отделении реанимации по поводу олигоанурической стадии ОПН. Ввиду гиперазотемии (креатинин плазмы крови — 560 ± 128 ммоль/л, мочевины плазмы крови — $34 \pm 2,5$ ммоль/л), дисэлектrolитемии (калий $6,5 \pm 1,4$ ммоль/л, натрий $124 \pm 3,6$ ммоль/л), гиперволемии (периферические отеки без выраженной клинической картины отека легких и мозга), наличии олигоанурии в течение 2–3 суток, всем им проводилась заместительная почечная терапия — ежедневный гемодиализ в среднем $4,6 \pm 0,4$ раза за время лечения, продолжительностью $2,1 \pm 0,37$ часа. ГД проводили на аппарате «Искусственная почка» АК-10 «Gambro», используя диализаторы «GFS plus-16» и диализирующий ацетатный раствор D-21 с содержанием калия 2 ммоль/л этого же производителя. Перфузия крови в экстракорпоральном контуре кровообращения проводилась со скоростью 140–180 мл/мин.

Для достижения искусственной гемофилии во время экстракорпорального кровообращения использовали гепарин в дозе $12,5 \pm 0,34$ тыс. ЕД

за сеанс, который вводился следующим образом: 2,5 тыс. ЕД гепарина — болюсно в начале операции, остальная доза — шприцом-дозатором непрерывно в течение всей операции. Гепарин начинали вводить со скоростью 5 мл/ч и каждые 20 мин скорость введения уменьшали на 1 мл/ч.

Сосудистый доступ всем пациентам осуществлялся двухходовым катетером в бедренную вену на все время лечения.

У всех больных были выраженные изменения в системе гемостаза, проявлявшиеся в гипокоагуляции. По этому поводу им проводились операции плазмафереза на аппарате ПА-05. Объем эксфузии плазмы составлял $0,9 \pm 0,15$ ОЦП. Замещение удаленной плазмы проводили несколькими инфузионно-трансфузионными средами: свежзамороженной донорской плазмой — 50% от объема удаленной плазмы, 10% донорским альбумином — 50% от объема удаленной плазмы, плазмозаменителем «Гелофузин» — 30% от объема удаленной плазмы, эквализированными и сбалансированными растворами кристаллоидов — 30% от объема удаленной плазмы.

Оценку эффективности применения плазмафереза проводили в течение 6 суток от начала лечения с применением ПА по динамике лабораторных показателей системы гемостаза, скорости купирования клинических проявлений коагулопатии и показателю летальности в группах сравнения. При учете летальности проводился сравнительный анализ ее причин.

Результаты были обработаны с использованием прикладной статистической программы «Биостат».

Во всех группах сравнения исходными считали лабораторные и клинические показатели на момент начала заместительной почечной терапии.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе данных, приведенных в табл. 1, видно, что исходно у пациентов 1-й группы отмечались выраженные нарушения в системе гемостаза. В процессе лечения в целом отмечена положительная динамика, проявившаяся на 3-и сутки, лабораторные показатели в основном нормализовались на 6-е сутки.

Из данных, приведенных в табл. 2, видно, что исходно у пациентов 2-й группы были выраженные нарушения в системе гемостаза, как и у пациентов 1-й группы. В процессе лечения отмечалась положительная динамика, проявившаяся на 3-и сутки, однако к 6-м суткам лабораторные показатели не нормализовались.

Из приведенных в табл. 3 данных видно, что исходно у пациентов 3-й группы были выраженные нарушения в системе гемостаза, как и у всех больных в группах сравнения. В процессе лечения

Таблица 1

Динамика некоторых клинических и интегральных лабораторных показателей у пациентов 1-й группы

Показатель	Исходно	На 3-и сутки	На 6-е сутки
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	2,2 \pm 0,55	2,1 \pm 0,64	2,4 \pm 0,48
Гемоглобин, г/л	109 \pm 11,1	107 \pm 10,8	117 \pm 10,1
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	143 \pm 21,3	140 \pm 12,9	186 \pm 22,5**
Время свертываемости (по Сухареву), мин	9,3 \pm 1,1	6,8 \pm 1,3*	6,7 \pm 0,9**
Фибриноген, г/л	—	1,12 \pm 0,04*	2,46 \pm 0,2**
Фибринолитическая активность, %	46,3 \pm 3,4	43,3 \pm 0,6	37,3 \pm 2,1**
Активированное частичное тромбопластиновое время	64 \pm 2,1	52 \pm 1,9*	39 \pm 2,4**
Растворимые фибрин-мономерные комплексы, мг%	>4	\geq 4	\leq 3,5
Фибриноген В	+	+	\pm
Протромбиновый индекс, %	87 \pm 1,5	90 \pm 1,7	94 \pm 1,4
Генерализованные геморрагии	+++	+	\pm
Кровоизлияния в конъюнктиву склер	+++	+	—
Носовые кровотечения	+	—	—
Плевральные, легочные, кишечные, маточные кровотечения	+	—	—

Здесь и в табл. 2–4: * — $p < 0,05$ в сравнении между исходными значениями и значениями на 3-и сутки; ** — $p < 0,05$ в сравнении между исходными значениями и значениями на 6-е сутки.

Таблица 2

Динамика некоторых клинических и интегральных лабораторных показателей у пациентов 2-й группы

Показатель	Исходно	На 3-и сутки	На 6-е сутки
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	2,4 \pm 0,55	2,0 \pm 0,44	2,0 \pm 0,32
Гемоглобин, г/л	108 \pm 9,2	106 \pm 0,8	100 \pm 9,1
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	152 \pm 14,1	142 \pm 10,6	146 \pm 17,5
Время свертываемости (по Сухареву), мин	7,8 \pm 2,1	6,4 \pm 1,3	6,9 \pm 1,2
Фибриноген, г/л	—	0,9 \pm 0,21	1,8 \pm 0,35**
Фибринолитическая активность, %	44,2 \pm 2,6	43,7 \pm 1,4	40,5 \pm 2,2
Активированное частичное тромбопластиновое время	66 \pm 2,4	54 \pm 2,2	40 \pm 1,9**
Растворимые фибрин-мономерные комплексы, мг%	>4	\geq 4	\leq 3,5
Фибриноген В	+	+	\pm
Протромбиновый индекс, %	86 \pm 1,8	90 \pm 2,1	94 \pm 0,9
Генерализованные геморрагии	+++	++	+
Кровоизлияния в конъюнктиву склер	+++	++	+
Носовые кровотечения	+++	+	—
Плевральные, легочные, кишечные, маточные кровотечения	+	—	—

достоверных признаков купирования гемокоагуляционных расстройств не отмечалось — на 6-е сутки повысилось содержание фибриногена, «укоротился» тест АЧТВ и повысился ПТИ. Один пациент умер на 12-е сутки от начала заболевания от кровоизлияния в надпочечники и гипофиз.

Из данных табл. 4 видно, что исходно у пациентов 4-й группы также были выраженные нарушения в системе гемостаза, которые сохранялись в процессе лечения. Трое пациентов этой группы умерли на 10-е и 11-е сутки от начала заболевания. Причина смерти — кровоизлияние в гипофиз.

Таким образом, проведенное исследование еще раз подтверждает, что эффективная коррекция сдвигов в системе гемостаза при тяжелой осложненной форме ГЛПС имеет большое значение.

Основой патогенеза ГЛПС является вирусное поражение эндотелия венозного сектора микроциркуляторного русла. Повреждение эндотелия венул приводит к развитию патофизиологического процесса: происходит обнажение коллагена базальной мембраны венулы, развиваются адгезия и агрегация тромбоцитов и эритроцитов в месте дефекта, возникает нарушение сосудистой проницаемости и микроциркуляции в бассейне поврежденного микрососуда, массивное тромбообразование в микрососудистом русле ведет к дезинтеграции системы гемостаза и развитию ДВС-синдрома [1, 2, 5–7].

Важнейшая патогенетическая особенность ДВС-синдрома — активация не только системы свертывания крови, но и других плазменных

Таблица 3

Динамика некоторых клинических и интегральных лабораторных показателей у пациентов 3-й группы

Показатель	Исходно	На 3-и сутки	На 6-е сутки
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	2,0 \pm 0,73	1,9 \pm 0,32	1,7 \pm 0,48
Гемоглобин, г/л	104 \pm 8,7	100 \pm 6,9	98 \pm 11,2
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	148 \pm 11,8	141 \pm 10,3	142 \pm 8,8
Время свертываемости (по Сухареву), мин	9,1 \pm 1,4	8,9 \pm 1,5	9,0 \pm 1,1
Фибриноген, г/л	—	—	1,13 \pm 0,05
Фибринолитическая активность, %	45,4 \pm 4,3	43,9 \pm 3,8	44,7 \pm 2,1
Активированное частичное тромбопластиновое время	60 \pm 3,2	62 \pm 1,9	56 \pm 2,4
Растворимые фибрин-мономерные комплексы, мг%	>4	>4	>4
Фибриноген В	+	+	+
Протромбиновый индекс, %	84 \pm 2,3	72 \pm 1,6	88 \pm 1,5
Генерализованные геморрагии	+++	++	+
Кровоизлияния в конъюнктиву склер	+++	++	++
Носовые кровотечения	+++	+	+
Плевральные, легочные, кишечные, маточные кровотечения	+	+	—

Таблица 4

Динамика некоторых клинических и интегральных лабораторных показателей у пациентов 4-й группы

Показатель	Исходно	На 3-и сутки	На 6-е сутки
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	2,2 \pm 0,55	1,8 \pm 0,53	1,6 \pm 0,36
Гемоглобин, г/л	102 \pm 3,2	96 \pm 1,4	80 \pm 2,4
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	154 \pm 9,3	146 \pm 11,2	140 \pm 8,3
Время свертываемости (по Сухареву), мин	9,3 \pm 1,7	10,6 \pm 1,3	9,9 \pm 1,2
Фибриноген, г/л	0,9 \pm 0,42	—	—
Фибринолитическая активность, %	44,6 \pm 2,8	47,37 \pm 1,2	46,9 \pm 2,1
Активированное частичное тромбопластиновое время	67 \pm 3,1	70 \pm 2,9	69 \pm 2,7
Растворимые фибрин-мономерные комплексы, мг%	>4	>4	>4
Фибриноген В	+	+	+
Протромбиновый индекс, %	87 \pm 2,2	70 \pm 2,3	72 \pm 1,9
Генерализованные геморрагии	+++	+++	++
Кровоизлияния в конъюнктиву склер	+++	++	+
Носовые кровотечения	+++	+	++
Плевральные, легочные, кишечные, маточные кровотечения	+	+	+

протеолитических систем — фибринолитической, калликреин-кининовой, комплемента.

В результате этого кровяное русло больного наполняется большим количеством продуктов белкового распада. Многие из этих продуктов высокотоксичны, дезорганизуют сосудистую стенку, усугубляют нарушения микроциркуляции, способствуют кровоточивости и вторично усиливают свертывание крови и агрегацию тромбоцитов либо, наоборот, ингибируют эти процессы. Все это приводит к глубоким и разнонаправленным сдвигам в системе гемостаза. Коррекция этих нарушений представляет большие трудности. В настоящее время в комплексном лечении ДВС-синдрома, особенно при выраженных токсико-септических явлениях и ОПН, применяется ПА.

По рекомендациям З.С. Баркагана, эффективнее проведение плазмацитафереза — удаление

плазмы с верхней частью клеточного слоя, содержащего большое количество активированных моноцитов, вырабатывающих тканевой тромбопластин, активированные факторы протромбинового комплекса и значительную часть агрегатов тромбоцитов [1, 3, 8].

В условиях разбалансированной системы гемостаза довольно трудно определить, какая фаза ДВС-синдрома в данный момент преобладает и каковы будут последствия введения гепарина, необходимого для проведения заместительной почечной терапии. Однако удаление из кровотока активированных белковых комплексов и токсичных продуктов белкового распада во время ПА может стабилизировать систему гемостаза.

Нами были получены следующие результаты. В 1-й группе пациентов, у которых ПА проводился до начала ГД, наблюдается постепенная

нормализация показателей системы гемостаза на 6-е сутки от начала лечения (нормализовались время свертывания, содержание фибриногена, показатели АЧТВ, РФМК, ПТИ, прекратились кровотечения и геморрагии, однако сохраняются анемия и тромбоцитопения).

Во 2-й группе, где ПА проводился во время ГД, в процессе лечения отмечалась положительная динамика (уменьшилось время свертываемости, достоверно повысилось содержание фибриногена, недостоверно снизилась фибринолитическая активность, достоверно удлинился тест АЧТВ, прекратились носовые и полостные кровотечения), однако за время наблюдения (к 6-м суткам) лабораторные показатели далеки от нормы.

В 3-й группе, где ПА проводился после ГД, результат практически не отличался от результата, полученного в 4-й группе, в которой ПА не проводился.

Таким образом, в результате проведенного исследования можно сделать вывод, что включение

ПА в комплекс эфферентной терапии у пациентов с ГЛПС при выраженных нарушениях в системе гемостаза позволяет купировать геморрагические осложнения при проведении заместительной почечной терапии. Однако этот эффект зависит от сроков включения ПА в комплекс эфферентной терапии.

ВЫВОДЫ

1. Сочетание заместительной почечной терапии с плазмообменом позволяет эффективно купировать опасные для жизни осложнения острой почечной недостаточности и геморрагического синдрома у больных с тяжелой формой геморрагической лихорадки с почечным синдромом.

2. Применение плазмафереза для купирования нарушений в системе гемостаза у больных с тяжелой формой геморрагической лихорадки с почечным синдромом наиболее эффективно до начала диализного лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы.— М.: Медицина, 1988.— 527 с.
2. Рошупкин В.И., Суздальцев А.А. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом.— Саратов: Изд-во Саратовского университета, Куйбышевский филиал, 1990.— 102 с.
3. Суздальцев А.А. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (современные критерии оценки тяжести течения, эффективности лечения и прогноза): Автореф. дисс... д-ра мед. наук.— СПб., 1992.— 19 с.
4. Сиротин Б.З. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом.— Хабаровск, 1994.— 220 с.
5. Фазлыева Р.М., Хунафина Д.Х., Камбаров Ф.Х. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом в республике Башкортостан.— Уфа, 1995.— 243 с.
6. Рабинович В.И. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом. Современные проблемы и пути решения // Эфферентная терапия.— 2002.— Т. 8, № 3.— С. 10–15.
7. Nicllasson B.S. Hemorrhagic fever with renal syndrome: virological and epidemiological aspects // *Pediatr. Nephrol.*— 1992.— Vol. 6, № 2.— P. 201–204.
8. Рабинович В.И. и др. Микроциркуляторные основы патогенеза геморрагической лихорадки с почечным синдромом // Регионарное кровообращение и микроциркуляция.— 2004.— Т. 3, № 1 (9) — С. 6–12.

Поступила в редакцию 20.05.2005 г.
Рецензент В.А. Михайлович.

УДК 612.118.24:616.71-018.46-002

ВЛИЯНИЕ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ НА ПОКАЗАТЕЛИ РЕГИОНАРНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ОСТЕОМИЕЛИТОМ КОСТЕЙ ГОЛЕНИ

В.О. Чубейко, О.Л. Гребнева, Т.И. Долганова, Н.М. Ключин

Государственное учреждение науки Российский научный центр

«Восстановительная травматология и ортопедия» им. акад. Г.А.Илизарова, г. Курган, Россия

INFLUENCE OF ENDOGENOUS INTOXICATION ON THE INDEXES OF PERIPHERAL HEMODYNAMICS IN PATIENTS WITH CHRONIC LEG BONE OSTEOMYELITIS

V.O.Chubeiko, O.L.Grebneva, T.I.Dolganova, N.M.Klyushin

State Scientific Institute, Russian Research Centre «Restorative traumatology and orthopedics» named after academician G.A.Iizarov, Kurgan, Russia

© Коллектив авторов, 2005 г.

Изучены показатели периферической гемодинамики у больных с хроническим остеомиелитом в зависимости от степени эндогенной интоксикации в процессе лечения методом чрескостного остеосинтеза. Установлено, что при хроническом посттравматическом остеомиелите голени развивается синдром эндогенной интоксикации, проявляющийся, в частности, увеличением концентрации веществ средней и низкой молекулярной массы в плазме крови. До лечения увеличение содержания этих веществ более 13,232 усл. ед. вызывает повышение периферического тонуса сосудов, гипотонус вен с замедлением скорости венозного оттока и увеличение кровенаполнения тканей пораженного сегмента. На этапах лечения с помощью аппарата Илизарова повышение концентрации веществ средней и низкой молекулярной массы в плазме крови не вызывает значимых нарушений гемодинамики.

Indexes of peripheric hemodynamics in patients with chronic osteomyelitis depending on the degree of endogenic intoxication in the course of treatment by the method of transosseous osteosynthesis are investigated. It was established that in chronic posttraumatic leg bone osteomyelitis develops the syndrome of endogenic intoxication which manifests itself in particular by increase of concentration of substances of average and low molecular weight in blood plasma. Before treatment increase of the content of these substances by more than 13,232 conventional units results in the increase of the peripheric tone of vessels, hypotone of veins with slowing down of the rate of venous outflow and increase of blood volume of tissues of the damaged segment. At the stages of treatment with the help of Ilizarov device the increase of concentration of substances of average and low molecular weight in blood plasma does not cause any significant disturbances of hemodynamics.

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что гнойный процесс при посттравматическом остеомиелите обусловлен нарушениями макро- и микроциркуляции в мягких тканях и в очаге поражения костной ткани с развитием некроза [1]. Обширность поражения костей некротическим процессом находится в прямой зависимости от характера и глубины повреждения внутрикостного сосудистого русла [2]. Нарушение кровоснабжения пораженного сегмента, наблюдаемое при остеомиелите, развивается за счет окклюзии в артериальной и венозной системе [3, 4], компенсаторного артерио-

венозного шунтирования [5], постоперационного отека, длительной реакции вазоконстрикции периферических сосудов [6] и других факторов. За счет этого ухудшается трофика окружающих тканей и усугубляется течение основного заболевания [2], что, в свою очередь, вызывает нарушение циркуляции крови. Нарушается баланс между интенсивностью окислительных процессов и возможностями антиоксидантной защиты [7]. Возникает дисбаланс между центральными и периферическими звеньями регуляции вегетативных систем, регистрируется неадекватная реакция сосудистого русла на традиционные фармакологические схемы лечения [8].

С другой стороны, адекватный уровень регионального кровотока является одним из условий формирования костного регенерата и перестройки костной модели в процессе лечения методами чрескостного остеосинтеза [9, 10].

Считается, что течение любого соматического, хирургического, инфекционного заболевания сопровождается развитием синдрома эндогенной интоксикации (ЭИ), обусловленным накоплением в тканях и биологических жидкостях организма продуктов патологического обмена веществ, деструкции тканевых структур [11, 12]. Все эндогенные токсичные субстраты нарушают регуляцию процессов микроциркуляции и системы агрегатного состояния крови. В результате развившихся нарушений усиливаются метаболические изменения и гипоксия тканей [13]. В доступной литературе мы не нашли публикаций, посвященных взаимосвязи ЭИ и регионарной гемодинамики при хроническом остеомиелите.

Целью данной работы явилась оценка показателей периферической гемодинамики у больных с хроническим остеомиелитом в зависимости от степени эндогенной интоксикации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы 17 больных с хроническим посттравматическим остеомиелитом костей голени (свищевая форма) в процессе лечения аппаратом Илизарова с интервалом между обследованиями 2 недели. Все пациенты — мужчины в возрасте от 17 до 45 лет, с длительностью заболевания от 6 месяцев до 7 лет. При поступлении в клинику Центра у всех больных была диагностирована стадия обострения процесса. Всем пациентам выполнены разработанные в РНЦ «ВТО» методики чрескостного остеосинтеза аппаратом Илизарова. С учетом этапа лечения были выделены следующие группы: 1-я — до оперативного лечения (исходная) — 15 обследований; 2-я — в процессе лечения аппаратом Илизарова — 62 обследования.

Оценка результатов исследования периферической гемодинамики проводилась по данным реовазографии (РВГ) пораженной голени, выполненной на универсальном мониторингном комплексе УНИМОК 01—03 РЕО «РЕОАНАЛИЗАТОР РИД-114Д» (Санкт-Петербург). Были проанализированы следующие показатели компьютерной обработки реограмм [14]:

1. Артериальная компонента:

— регионарный минутный объемный пульс (РМОП, мл/(мин • 100 см³ ткани)) — количество крови, поступающее в 100 см³ ткани за 1 минуту;

— амплитуда реографической волны (АРГ, Ом).

2. Венозная компонента:

— амплитуда венозной компоненты (ВК, Ом);

— систоло-диастолический показатель (СДП, отн. ед.), отражающий соотношение венозной и артериальной компонент;

— соотношение длительности анакроты и катакроты (α/β , отн. ед.);

— показатель венозного оттока (ВО, %), отражающий тонус венозного русла исследуемой области.

3. Тонус периферических сосудов:

— венозно-артериальный показатель (В/А, %), отражающий преимущественно величину сосудистого сопротивления, определяемого тонометром мелких сосудов (артериол, капилляров, венул) исследуемой области;

— индекс периферического сопротивления (ИПС, %), отражающий периферическое сосудистое сопротивление;

— показатель модуля упругости сосудов (ПМУ, %), отражающий эластико-тонические свойства крупных артериальных сосудов;

— дикротический индекс (ДКИа, %), отражающий преимущественно состояние прекапиллярных мелких сосудов (артериол);

— диастолический индекс (ДСИ, %), отражающий преимущественно состояние посткапиллярных мелких сосудов (венул и вен).

Уровень интоксикации устанавливали по методу М.Я.Малаховой (1995) [15]. Определяли содержание веществ низкой и средней молекулярной массы в плазме крови (ВНиСММп), так как именно эта группа веществ является основным биохимическим субстратом ЭИ [16].

Контрольную группу для определения показателей ЭИ составили 18 здоровых людей в возрасте 19—22 года. В качестве контроля для определения показателей РВГ использовали показатели реовазографии интактной конечности 270 человек в возрасте от 17 до 60 лет с невоспалительными ортопедическими заболеваниями на доклиническом этапе.

Статистическая обработка материала проводилась с использованием программы Excel. Определяли средние значения исследуемых параметров, ошибку средних величин. Достоверность различий между группами проверяли с помощью W-критерия Вилкоксона. Для определения связи показателей регионарной гемодинамики с уровнем ЭИ рассчитывали коэффициенты корреляции с использованием метода главных компонент.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В зависимости от содержания ВНиСММп в каждой из двух групп больных были выделены подгруппы с разной степенью интоксикации:

а) концентрация ВНиСММп менее 11,730 усл. ед., соответствующая норме;

б) концентрация ВНиСММп 11,730–13,232 усл. ед., соответствующая субнорме;

в) концентрация ВНиСММп более 13,232 усл. ед., соответствующая патологии.

Оценивали показатели регионарной гемодинамики в каждой из указанных подгрупп. Результаты представлены в табл. 1.

эластичности крупных сосудов и повышении тонуса сосудов мелкого калибра. Повышение периферического сопротивления сосудов при увеличении расчетных показателей объема циркулирующей крови в исследуемом сегменте было расценено как признак артериовенозного шунтирования. Оценка показателя венозного оттока

Таблица 1

Показатели периферической гемодинамики (реовазография, голень) пациентов на этапах лечения при различной концентрации веществ низкой и средней молекулярной массы в плазме крови

Показатели	Норма	До лечения			В процессе лечения		
		а (n=6)	б (n=4)	в (n=5)	а (n=20)	б (n=18)	в (n=24)
РМОП, мл/(мин • 100 см ³)	8,4±0,58	6,2±1,16	7,5±0,99	13,1±1,45*	6,1±0,55	5,9±0,39	6,1±0,46
АРГ, Ом	0,10±0,0030	0,008±0,0007*	0,018±0,0022*	0,022±0,0415*	0,013±0,0015*	0,011±0,0013*	0,011±0,0031*
ВК, Ом	0,077±0,0012	0,007±0,0036*	0,0016±0,0043*	0,0021±0,0073*	0,006±0,00063*	0,006±0,00060*	0,006±0,00062*
α/β, отн. ед.	1:5±0,50	1:5,8±0,52	1:6,1±0,32	1:7,75±0,46*	1:6,4±0,48	1:6,2±0,22	1:7,0±0,27*
Сдп, отн. ед.	3,5±0,30	2,9±0,21	1,9±0,05*	1,5±0,19*	2,5±0,20*	2,0±0,11*	2,1±0,12*
ВО, %	2,6±2,25	12,9±5,8*	18,7±4,2*	25,9±6,1*	1,02±4,94	1,89±6,11	9,87±5,23
В/А, %	73,4±12,41	62,6±16,26	70,6±8,63	91,7±6,27*	51,5±3,0*	58,7±3,45*	57,6±2,48*
ПМУ, %	15,1±0,19	15,9±0,81*	15,8±1,35	12,7±0,53*	14,3±0,71	12,5±0,52*	12,8±0,42*
ДКИа, %	35,3±5,32	46,7±5,65*	51,1±3,83*	58,5±8,64*	39,3±8,18	43,5±5,95	42,7±5,35
ДСИа, %	51,3±5,98	53,0±7,17	61,5±2,06*	65,2±5,15*	42,2±6,02	54,7±3,70	53,9±2,60
ИПС, %	53,7±12,59	84,6±17,61	110,5±9,29*	108,4±36,35*	67,0±14,99	68,6±9,61	76,2±11,12

Примечание: * — $p < 0,05$ по сравнению с нормой. а, б, в — группы больных с разной степенью интоксикации.

Пояснения в тексте.

По данным РВГ, до лечения у больных регистрировались реографические волны с замедленным изменением импеданса, резко сниженными значениями АРГ, вершина реовазограммы приобретала форму «плато» с высоким положением инцизуры и дикротическим зубцом. При анализе расчетных показателей реовазограммы были выявлены достоверные изменения части параметров у пациентов 3-й группы. При сниженных значениях амплитуды реоволны было зарегистрировано увеличение РМОП на 55%, что обусловлено снижением базисного сопротивления тканей, величина которого входит в знаменатель формулы его расчета. Импеданс тканей мог снизиться вследствие изолированного увеличения объема циркулирующей крови на исследуемом участке, застойного или воспалительного отека тканей, лимфостаза, тромбофлебита. Венозно-артериальный показатель был увеличен в среднем на 25%, что позволяет говорить о наличии вазоконстрикции мелких сосудов, преимущественно капилляров. Также мы регистрировали увеличение дикротического и диастолического индексов на 65% и 27% соответственно, отражающее повышение тонуса прекапиллярных и посткапиллярных сосудов.

Расчетные показатели индекса периферического сопротивления и коэффициента эластичности сосудов тоже свидетельствовали о снижении

в сочетании с данными амплитуды венозной компоненты и отношения анакроты и катакроты интерпретировалась как затруднение оттока крови из вен крупного и среднего калибра по гипотоническому типу.

В процессе лечения во всех подгруппах отмечалось снижение амплитудных показателей артериальной и венозной компонент, что обусловлено уменьшением базисного сопротивления тканей в условиях лечения аппаратом Илизарова. Расчетный показатель РМОП, учитывающий экстраполированную амплитуду артериальной компоненты реографической волны и сопротивление тканей, достоверно не отличался от значений нормы. Во всех трех группах отмечались снижение тонуса артерий и вен, уменьшение расчетного показателя периферического сопротивления сосудов. В 3-й группе сохранялось увеличение длительности катакроты, что свидетельствовало о затрудненном венозном оттоке.

Учитывая, что при синдроме ЭИ на показатели периферической гемодинамики могут оказывать влияние и другие токсичные субстанции, кроме ВНиСММп, определяли коэффициенты корреляции между концентрацией последних и величинами показателей РВГ.

Результаты представлены в табл. 2.

До лечения определялась положительная корреляционная связь между содержанием

Таблица 2
Коэффициенты корреляции между концентрацией веществ низкой и средней молекулярной массы в плазме крови и показателями реовазографии на различных этапах исследования

Показатели реовазографии	Этапы исследования	
	до лечения	во время лечения
АРГ	0,62, p<0,05	-0,10
ВК	0,53, p<0,05	0,03
В/А	0,60, p<0,05	0,09
ИПС	0,20	0,09
ПМУ	0,19	-0,04
СДП	-0,41, p<0,05	-0,19
ВО	0,40	0,22
α/β	0,40	0,08
ДКИа	0,12	0,03
ДСИа	0,18	0,21
РМОП	0,73, p<0,05	-0,01

Пояснения в тексте.

ВНиСММп и показателями АРГ, ВК, В/А, α/β и РМОП и отрицательная — с величиной СДП. При комплексном анализе полученных данных было сделано заключение, что на фоне повышенного содержания ВНиСММп регистрируются показатели, отражающие наличие артериовенозного шунтирования, спазма мелких периферических сосудов, затрудненного венозного оттока по гипотоническому типу. Изменения других показателей РВГ были связаны, по-видимому, с воз-

действием иных факторов. На этапе лечения влияния уровня ВНиСММп на показатели периферической гемодинамики выявлено не было. Это можно связать со снижением роли данной токсичной субстанции в нарушении местного кровообращения после санации гнойного очага и увеличением влияния на эти процессы других нейрогуморальных факторов, связанных с наличием аппарата внешней фиксации.

ВЫВОДЫ

1. При хроническом посттравматическом остеомиелите голени развивается синдром эндогенной интоксикации, проявляющийся, в частности, увеличением концентрации веществ низкой и средней молекулярной массы в плазме крови в среднем на 57,2%.

2. До лечения увеличение концентрации веществ низкой и средней молекулярной массы в плазме крови более 13,232 усл. ед. коррелирует с повышением периферического тонуса сосудов, гипотонусом вен с замедлением скорости венозного оттока и увеличением кровенаполнения тканей пораженного сегмента.

3. На этапе лечения больных с посттравматическим остеомиелитом костей голени аппаратом Илизарова отсутствует корреляционная связь повышения концентрации веществ низкой и средней молекулярной массы в плазме крови и значимых нарушений периферической гемодинамики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Стецула В.И., Гунько Ю.Г. Циркуляторная концепция патогенеза посттравматического остеомиелита // Ортопедия, травматология, протезирование.— 1990.— № 1.— С. 3–5.
2. Житницкий Р.Е., Бутуханов В.В., Арсентьева Н.И. и др. Нарушения регионарного кровотока и воздействие на них в комплексе предоперационной подготовки больных хроническим остеомиелитом // Диагностика, профилактика и лечение раневой инфекции в травматологии и ортопедии: Сб. науч. тр.— Иркутск, 2002.— С. 114–118.
3. Беляева А.А., Махсон Н.Е., Савадян Э.Ш. Лечение хронического посттравматического остеомиелита длинных трубчатых костей // Хирургия.— 1987.— № 10.— С. 70–74.
4. Долганова Т.И., Горбачева Л.Ю., Аранович А.М., Ключин Н.М. Периферическая гемодинамика у больных с посттравматическим остеомиелитом голени // Хирургия.— 2001.— № 10.— С. 37–42.
5. Аранович А.М., Паевский С.А., Ремпель Г.Д. и др. Восстановление сосудистого русла в пораженном сегменте у больных с дефектами костей голени, осложненными хроническим остеомиелитом // Хирургия.— 1990.— № 9.— С. 36–40.
6. Болаташвили И.Ф. Развитие коллатерального кровоснабжения при переломах длинных трубчатых костей в условиях нарушенного кровообращения // Актуальные вопросы неотложной хирургии и травматологии.— М., 1998.— С. 135–139.
7. Basu S., Eriksson M. Vitamin E in relation to lipid peroxidation in experimental septic shock // Prostagland. Leukotrienes and Essent. Fatty Acids.— 2000.— Vol. 62, № 3.— С. 195–199.
8. Holmes C.L., Russell J.A., Walley K.R. Sepsis: Is there room for vasopressin? // Sepsis.— 2001.— Vol. 4, № 2.— P. 169–175.
9. Долганова Т.И., Аранович А.М. Гемодинамические изменения у больных с хроническим остеомиелитом при лечении методом Илизарова // Анналы травматологии и ортопедии.— 1996.— № 1.— С. 18–21.
10. Оноприенко Г.А. Васкуляризация костей при переломах и дефектах.— М.: Медицина, 1993.— 24 с.
11. Дорохин К.М., Снас В.В. Патологические аспекты синдрома эндогенной интоксикации // Анест. и реаниматол.— 1994.— № 1.— С. 56–60.

12. *Егоршина Е.В.* Лабораторно-диагностические критерии эндотоксикоза при острых пневмониях и абсцессах легких, хроническом необструктивном бронхите: Автореф. дисс... канд. мед. наук.— Благовещенск: БГМА, 2000.— 23 с.
13. *Беляков Н.А.* Эндогенная интоксикация и лимфатическая система // Эфферентная терапия.— 1998.— № 2.— С. 11–16.
14. *Полуавтоматическая* и автоматическая расшифровка реограмм: Метод. рекомендации МЗ РСФСР / Сост.: Н.Я.Молоканов, В.А.Миляшин, В.М.Стельмак.— Смоленск., 1988.— 21 с.
15. *Малахова М.Я.* Методы биохимической регистрации эндогенной интоксикации // Эфферентная терапия.— 1995.— № 1–2.— С. 61–65.
16. *Дубикайтис А.Ю.* Острые и хронические эндотоксикозы у хирургических больных: Автореф. дисс... д-ра мед. наук.— СПб.: СПбМАПО, 1993.— 60 с.

Поступила в редакцию 1.10.2004 г.
Рецензент *В.А.Неверов.*

УДК 616-089.166.1:615.28:618.19-006.6

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ ХИМИОТЕРАПИИ НА АУТОСРЕДАХ ОРГАНИЗМА У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ОБОДОЧНОЙ КИШКИ

*Л.Э.Емельянова, Н.В.Солдаткина, Л.А.Орловская, Е.Ю.Златник,
Г.И.Загора, А.И.Шихлярова, Н.К.Гуськова*

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

SPECIFIC FEATURES OF THE COURSE OF THE POSTOPERATIVE PERIOD WITH INTRAOPERATION CHEMOTHERAPY ON AUTOMEDIA OF THE ORGANISM IN PATIENTS WITH BREAST CANCER AND CANCER OF THE COLON

*L.E.Yemelyanova, N.V.Soldatkina, L.A.Orlovskaya, E.Yu.Zlatnik,
G.I.Zakora, A.I.Shikhlyarova, N.K.Guskova*

Rostov scientific research oncologic institute, Rostov-na-Donu, Russia

© Коллектив авторов, 2005 г.

Проанализированы данные о 65 больных раком молочной железы в стадии T12N01M0 и 78 больных раком ободочной кишки в стадии T34N02M0. 25 больным раком молочной железы и 52 больным раком ободочной кишки во время оперативного вмешательства проводили химиотерапию на аутологических средах организма: внутривенную аутогемохимиотерапию и местную аутоплазмохимиотерапию. Остальные пациенты получили оперативное лечение без интраоперационной химиотерапии. Изучено влияние интраоперационной аутобиохимиотерапии на течение послеоперационного периода. Отмечено положительное влияние интраоперационной химиотерапии на аутосредах организма на течение послеоперационного периода, проявившееся в уменьшении частоты развития гнойно-воспалительных осложнений, улучшении иммунного статуса больных, снижении степени интоксикационного синдрома (по показателям ядерного и лейкоцитарного индексов интоксикации), формировании неспецифических адаптационных реакций антистрессорного типа и, как следствие этого, повышении резистентности организма.

Evidence on 65 patients with breast cancer at stage T12N01M0 and 78 patients with cancer of the colon at stage T34N02M0 was analysed. Chemotherapy on autologic media was made for 25 patients with breast cancer and 52 patients with cancer of the colon during operative intervention: intravenous autochemotherapy and local autoplasmochemotherapy. The other patients received operative treatment without intraoperative chemotherapy. The effect of intraoperative autobiochemotherapy on the course of postoperative period was studied. There was noted a positive effect of intraoperative chemotherapy on automedia of the organism on the course of the postoperative period which was shown by the decrease of the frequency of development of purulent and inflammatory complications, improvement of the immune status of patients, decrease of the degree of the intoxication syndrome (according to indications of nuclear and leukocytic indexes of intoxication), formation of nonspecific adaptative reactions of anti-stress type and as a result of it increase of resistance of the organism.

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что рост опухоли сопровождается развитием комплексов симптомов хронического стресса, которые составляют неспецифическую основу опухолевой болезни. Ослабление адаптационно-компенсаторных возможностей организма, угнетение системы иммунобиологического надзора при стрессе нередко усугубляют те-

чение опухолевого процесса [1–3] и в конечном счете определяют прогноз при злокачественных новообразованиях [4]. Специальное лечение усугубляет скомпроментированность иммунитета, синдром эндогенной интоксикации и комплекс симптомов хронического стресса, что способствует развитию осложнений [2, 5].

Биотерапевтический подход при лечении онкологических больных подразумевает актива-

цию естественных механизмов иммунной защиты при одновременном усилении цитотоксического эффекта проводимой химиотерапии. Предложенный Ю.С.Сидоренко ряд оригинальных методов введения химиопрепаратов на биологических средах организма показал, что введение цитостатиков на биосредах почти не сопровождается общетоксическими проявлениями, не приводит к выраженной лейкопении, позволяет проводить лечение в полных дозах, а также оказывает иммуностимулирующее действие [6–8].

Использование химиотерапии на аутосредах организма во время оперативного вмешательства является профилактикой интраоперационной диссеминации опухолевых клеток.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проанализированы данные о 65 больных раком молочной железы в стадии T12N01M0 и 78 больных раком ободочной кишки в стадии T34N02M0.

Пациенты были разделены на группы. 1-ю группу составили 25 больных раком молочной железы, которым было проведено органосохраняющее лечение с интраоперационной химиотерапией на аутосредах организма. Возраст пациентов от 30 до 75 лет. Преобладал инфильтративный протоковый рак (68% случаев).

Во 2-ю группу вошли 40 больных раком молочной железы, которым была выполнена органосохраняющая операция без интраоперационной химиотерапии. Возраст пациентов от 30 до 75 лет. Преобладал инфильтративный протоковый рак (80% случаев).

3-ю группу составили 30 больных раком ободочной кишки, которым во время операции гемиколэктомии проводилась интраоперационная аутогемохимиотерапия. Возраст больных от 35 до 78 лет. Морфологически у всех больных выявлена аденокарцинома разной степени дифференцировки.

В 4-ю группу вошли 22 больных раком ободочной кишки, которым во время операции гемиколэктомии проводилась интраоперационная аутогемохимиотерапия в сочетании с местной аутоплазмохимиотерапией.

5-ю группу составили 26 больных раком ободочной кишки, которым выполнена операция в объеме гемиколэктомии без интраоперационной химиотерапии. Возраст пациентов от 35 до 78 лет. Морфологически у всех больных выявлена аденокарцинома разной степени дифференцировки.

Методика интраоперационной химиотерапии на аутосредах организма заключается в следующем. У больного перед операцией забирали 200 мл крови, из которой выделяли плазму. К 40 мл плазмы добавляли 250 мг 5-фторурацила и 20 мг метотрексата при раке ободочной кишки (РОК), а при

раке молочной железы (РМЖ) — 250 мг 5-фторурацила и 200 мг циклофосфана. К остальной крови добавляли 750–1000 мг 5-фторурацила при РОК и 30 мг доксорубина при РМЖ. Оба флакона инкубировали в термостате в течение 40 мин при температуре 37° С. Интраоперационно вводили аутокровь с химиопрепаратами внутривенно капельно. Местно аутоплазму с химиопрепаратами вводили до начала мобилизации опухоли ободочной кишки в регионарную артерию или в паратуморальную ткань молочной железы.

В послеоперационном периоде у пациентов контролировали объективные клинические параметры, показатели общего и биохимического анализа крови. Для определения степени интоксикации использовали ряд специальных лабораторных тестов, в частности лейкоцитарный (ЛИИ) и ядерный (ЛИИ) индексы интоксикации. Адаптационные реакции тестировали по морфологическому составу крови [9]. Проводили оценку иммунного статуса больных раком ободочной кишки.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ послеоперационных осложнений показал, что при применении интраоперационной аутогемохимиотерапии и ее сочетании с местной аутоплазмохимиотерапией у больных раком молочной железы и ободочной кишки не наблюдались гнойно-воспалительные осложнения. В то же время частота развития гнойно-воспалительных осложнений при хирургическом лечении рака ободочной кишки составила 35,5% (нагноение послеоперационной раны — 17,9% случаев, перитонит без несостоятельности швов анастомоза — 5% случаев, несостоятельность швов анастомоза — 2,6% случаев, анастомозит — 10,3% наблюдений). При хирургическом лечении рака молочной железы частота гнойно-воспалительных осложнений составила 3%. Это, по-видимому, связано с биотерапевтической составляющей аутогемохимиотерапии — адаптивным переносом клеток крови и повышением иммунобиологических возможностей организма. Интраоперационная химиотерапия на аутосредах организма не ухудшает показатели общего и биохимического анализа крови больных в послеоперационном периоде.

Учитывая важность использования показателей периферической крови для оценки влияния терапии на аутосредах на состояние организма в послеоперационном периоде и эффективности лечения, мы изучили показатели интоксикационного синдрома — ЛИИ и ЯИИ. Анализ показателей индексов эндогенной интоксикации у больных с местнораспространенным раком ободочной кишки и молочной железы в исследуемых группах выявил их выраженные изменения в динамике наблюдения (табл. 1).

Таблица 1

Динамика изменения лейкоцитарного и ядерного индексов интоксикации у больных раком молочной железы и ободочной кишки при различных видах лечения

Группы больных	Индекс интоксикации	Срок после операции			
		фон	2-е сутки	7-е сутки	14-е сутки
1-я	ЯИИ	0,18	0,09	0,13	0,12
	ЛИИ	1,55	2,11	2,09	1,74
2-я	ЯИИ	0,19	0,22	0,13	0,09
	ЛИИ	1,96	2,85	2,46	2,26
3-я	ЯИИ	0,16	0,16	0,15	0,12
	ЛИИ	2,1	3,97	2,15	2,14
4-я	ЯИИ	0,16	0,16	0,16	0,14
	ЛИИ	1,9	3,2	2,5	2,1
5-я	ЯИИ	0,12	0,20	0,27	0,13
	ЛИИ	2,40	4,30	3,20	2,71

Так, фоновый показатель ЛИИ при раке ободочной кишки и молочной железы в 2–3 раза выше нормы. На 2-е сутки после операции отмечалось увеличение индексов интоксикации во всех группах пациентов, причем эти изменения более выражены при использовании хирургического метода лечения.

Таким образом, интраоперационная химиотерапия на аутосредах организма не ухудшает показатели ЛИИ.

Интересна динамика изменения ЯИИ в послеоперационном периоде при использовании интраоперационной химиотерапии на аутобиосредах: ЯИИ на 2-е сутки уменьшается по сравнению с исходными данными, затем повышается к 5-м суткам и вновь снижается к 14-м суткам.

Таким образом, использование аутосред организма во время оперативного вмешательства позволяет снизить уровень эндогенной интоксикации в послеоперационном периоде у больных раком ободочной кишки.

Динамика изменения характера адаптационных реакций у больных РМЖ и РОК представлена в табл. 2.

Как видно из таблицы, общая структура неспецифических адаптационных реакций до операции во всех группах пациентов одинакова. На 1-е сутки после операции радикальной резекции молочной железы в обеих группах доля стресса в структуре адаптационных реакций увеличилась в 6 раз. Восстановление структуры адаптационных реакций после применения интраоперационной химиотерапии на аутосредах организма происходит быстрее (на 5-е сутки), по сравнению с хирургическим лечением (на 11-е сутки).

У больных раком ободочной кишки на 2-е сутки после операции преобладает стресс, особенно высок процент стрессорных реакций в контрольной группе (85,7% случаев). На 7-е сутки после

операции количество стрессорных реакций уменьшается. При этом в основной группе больных структура адаптационных реакций улучшается за счет снижения процента неполноценных антистрессорных реакций. На 14-е сутки после операции доля антистрессорных реакций у этих больных увеличилась до 73,3%, а при хирургическом методе лечения осталась на прежнем уровне.

Динамика изменения коэффициента адаптационных реакций в послеоперационном периоде у больных РМЖ и РОК характеризовалась низким его значением на 2-е сутки после операции, причем самое низкое значение этого показателя отмечалось в группе больных без интраоперационной химиотерапии. Увеличение этого показателя на 7–14-е сутки в двух основных группах больных по сравнению с фоном отражает положительную восстановительную динамику адаптационно-приспособительных механизмов. Напротив, в контрольной группе резкое снижение коэффициента по сравнению с исходными данными свидетельствует об угнетении биологических адаптивных защитных систем организма, что подтверждается развитием в послеоперационном периоде гнойно-септических осложнений.

Таким образом, реинфузия аутосред организма во время операции уменьшает напряжение адаптивных процессов, вызванных как опухолью, так и специфическим методом лечения, и способствует более высокой резистентности организма, что соответствует неспецифическим адаптационным реакциям антистрессорного типа.

Исходный иммунный статус больных РОК (табл. 3) характеризуется угнетением многих параметров клеточного иммунитета. Использование метода интраоперационной химиотерапии на аутобиосредах организма вызвало статистически достоверное повышение процентного содержания Т-лимфоцитов, в том числе и «активных», В-лимфоцитов, натуральных киллеров, функци-

Таблица 2

Структура адаптационных реакций и коэффициент адаптационных реакций у больных раком ободочной кишки и молочной железы при интраоперационной химиотерапии на аутобиосредах организма

Группы больных	Время наблюдения	Антистрессорные адаптационные реакции	Напряженные адаптационные реакции	Стресс	Коэффициент адаптационных реакций
1-я (n=30)	Фон	20 (66,7%)	9 (30%)	1 (3,3%)	20,2
	1-е сутки	18 (60%)	6 (20%)	6 (20%)	5,0
	5-е сутки	24 (80%)	5 (16,7%)	1 (3,3%)	20,2
	11-е сутки	21 (70%)	8 (26,7%)	1 (3,3%)	20,2
2-я (n=30)	Фон	21 (70%)	8 (26,7%)	1 (3,3%)	20,2
	1-е сутки	13 (43,3%)	11 (36,7%)	6 (20%)	5,0
	5-е сутки	15 (50%)	13 (43,3%)	2 (6,7%)	13,9
	11-е сутки	20 (66,7%)	9 (30%)	1 (3,3%)	20,2
3-я (n=30)	Фон	6 (20%)	12 (40%)	12 (40%)	1,5
	2-е сутки	12 (40%)	0	18 (60%)	0,7
	7-е сутки	14 (46,8%)	8 (26,5%)	8 (26,5%)	2,74
	14-е сутки	16 (53,3%)	6 (20%)	8 (26,7%)	2,75
4-я (n=22)	Фон	6 (27,3%)	12 (54,5%)	4 (18,2%)	3,4
	2-е сутки	6 (26,3%)	0	16 (72,7%)	0,38
	7-е сутки	8 (36,3%)	4 (18,2%)	10 (45,5%)	1,2
	14-е сутки	16 (72,7%)	0	6 (27,3%)	2,67
5-я (n=26)	Фон	12 (42,9%)	4 (14,3%)	12 (42,9%)	1,34
	2-е сутки	0	4 (14,3%)	24 (85,7%)	0,17
	7-е сутки	16 (57,1%)	0	12 (42,9%)	0,33
	14-е сутки	14 (50%)	0	14 (50%)	1,0

Таблица 3

Динамика изменений иммунного статуса больных раком ободочной кишки в послеоперационном периоде в зависимости от метода лечения

Показатели, %	Контрольная группа		Основная группа		
	фон	после операции	фон	после АГХТ с АПХТ	после АГХТ
Т-лимф. общие	46,0±1,98	50,1±1,39	45,9±1,37	54,9±1,65*	54,0±1,16*
Т-лимф. активные	22,0±1,73	24,8±1,35	22,0±0,81	27,6±1,0*	26,7±0,93*
CD4+	25,8±1,42	28,5±2,78	31,1±1,40	32,2±2,88	30,2±2,31
CD8+	22,9±1,44	29,3±2,96	28,0±1,30	31,5±4,0	29,5±2,13
CD4+/CD8+	1,18±0,06	0,102±0,21	1,11±0,06	1,02±0,06	1,03±0,08
CD16+	17,4 ± 1,05	15,5±0,56	17,0±0,92	16,7±2,0	19,7±1,16
В-лимфоциты	15,9±0,58	17,7±0,75	16,3±0,48	18,4±0,48*	17,9±0,59
СП	14,6±0,83	16,8±0,67	16,5±0,43	18,1±0,40*	16,9±0,71
ФГА	29,8±1,64	31,2±2,2	31,3±1,0	36,7±1,28*	35,7±2,5
Кона	22,9±1,42	22,0±1,23	21,8±0,73	24,4±1,36	21,8±0,65
ЛПС	29,24±1,35	33,2±1,96	29,1±0,96	37,7±1,69*	32,9±1,16
НК (БГЛ)	2,3±0,25	2,0±0,1	2,18±0,17	2,83±0,15*	2,4±0,16
Лимфоциты	26,9±1,37	26,2±3,98	27,3±2,05	30,2±2,91	30,2±3,0

Примечание: АГХТ — аутогемохимиотерапия; АПХТ — аутоплазмохимиотерапия.

* — статистически достоверные отличия от фона.

ональной активности Т- и В-клеток, митогенного ответа последних в РБТЛ с ЛПС по сравнению с исходными данными. По сравнению с хирургическим методом без химиотерапии при интра-

операционной аутогемохимиотерапии выявлено более высокое процентное содержание Т-лимфоцитов и НК-клеток, оцениваемых как по содержанию CD16+, так и БГЛ.

При сочетании аутогемохимиотерапии с местной аутоплазмохимиотерапией зарегистрировано статистически значимое более высокое процентное содержание Т-лимфоцитов, их функциональной активности в РБТЛ с ФГА, а также БГЛ по сравнению с только хирургическим методом лечения. Это свидетельствует о положительном влиянии интраоперационной химиотерапии на аутосредах на иммунный статус больных раком ободочной кишки в послеоперационном периоде.

Таким образом, в ходе исследования выявлено положительное влияние химиотерапии на аутосредах организма на течение послеоперационного периода у больных раком молочной железы и ободочной кишки.

ВЫВОДЫ

1. Интраоперационная химиотерапия на аутосредах снижает частоту развития гнойно-вос-

палительных осложнений в послеоперационном периоде у больных раком молочной железы и ободочной кишки.

2. Использование интраоперационной химиотерапии на аутосредах организма позволяет снизить степень интоксикационного синдрома в послеоперационном периоде у больных раком молочной железы и ободочной кишки (на примере показателей ядерного и лейкоцитарного индекса интоксикации).

3. Реинфузия аутосред организма во время оперативного вмешательства на молочной железе и ободочной кишке обеспечивает формирование антистрессорных реакций, что способствует повышению резистентности организма, в том числе и противоопухолевой.

4. Интраоперационная химиотерапия на аутологических средах организма улучшает показатели иммунного статуса у больных раком ободочной кишки в послеоперационном периоде.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Балицкий К.П., Шмалько Ю.П.* Стресс и метастазирование злокачественных опухолей.— Киев, 1987.— 248 с.
2. *Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Кузьменко Т.С.* Антистрессорные реакции и активационная терапия. Реакция активации как путь к здоровью через процессы самоорганизации.— М, 1998.— 656 с.
3. *Vammer K.* Stress, spread and cancer // Stress and cancer.— Toronto, 1981.— P. 137–164.
4. *Lotze W., Spitzbart H.* Infektionserkrankungen bei Patientinnen mit soliden Tumoren // Zbl. Gynecol. 1995.— Vol. 117, № 3.— P. 115–120.
5. *Лисовая И.А.* Лечебная эффективность антипротеиназного гемосорбента «Овосорб» в инфузионно-эфферентной коррекции гомеостаза при эндогенной интоксикации различного генеза: Автореф. дисс... канд. биол. наук.— Минск, 2001.— 20 с.
6. *Сидоренко Ю.С.* Некоторые аспекты диагностики, лечения и диспансеризации онкологических больных: Автореф. дисс... д-ра мед. наук.— М, 1987.— 21 с.
7. *Сидоренко Ю.С., Орловская Л.А., Анапаян В.Х. и др.* Новые технологии в лечении местно-распространенного рака желудочно-кишечного тракта // Мат. V Всероссийского съезда онкологов. Казань, 4–7 октября 2000 г.— Ростов-на-Дону, 2000.— Т. 2.— С. 153–156.
8. *Владимирова Л.Ю.* Неoadьювантная 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.
9. *Гаркави Л.Х.* Об общей неспецифической адаптационной «реакции активации», способствующей борьбе организма с опухолью // Вопросы клин. онкологии и нейроэндокринных нарушений при злокачественных новообразованиях.— Ростов-на-Дону, 1968.— С. 341–348.

Поступила в редакцию 23.03.2005 г.
Рецензент *В.П. Земляной.*

УДК 612.014.464:612.017.4:616-001.17

ДИНАМИКА ТРАНСПОРТА КИСЛОРОДА И ЭНДОТОКСЕМИИ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ТЯЖЕЛОЙ ТЕРМИЧЕСКОЙ ТРАВМЫ

П.И.Миронов¹, Л.В.Карпова², А.В.Лыков², А.П.Тихонов³

Башкирский государственный медицинский университет¹; Городская клиническая больница № 18², Уфа;
Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург³, Россия

DYNAMICS OF CHANGING OF OXYGEN TRANSPORT AND THE LEVEL OF ENDOTOXEMIA IN ACUTE PERIOD OF SEVERE THERMAL INJURY

P.I.Mironov, L.V.Karpova, A.V.Lykov, A.P.Tikhonov

Bashkir State Medical University; City Clinical Hospital № 18, Ufa; Military Medical Academy, St.
Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2005 г.

Исследована взаимосвязь динамики изменений транспорта кислорода и степени эндотоксемии в острый период тяжелой термической травмы. Установлено, что улучшение потребления кислорода в раннем постшоковом периоде не сопровождается снижением уровня эндотоксемии.

The interrelation of dynamics of changing of oxygen transport and endotoxemia in acute period of severe thermal injury was studied. It has been found out that improvement of consumption of oxygen in early postshock period is not followed by decrease of endotoxemia level.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы выбора и совершенствования методов лечения тяжелой термической травмы не вызывает сомнения. Однако ввиду недостаточной изученности механизмов патогенеза ожоговой болезни определение оптимальной тактики ее интенсивной терапии, особенно в острый период, представляет собой довольно сложную задачу.

Значительная часть клиницистов в качестве определяющего звена патофизиологии системной органной недостаточности при термическом поражении выделяют несостоятельность циркуляторного компонента системы транспорта кислорода и, соответственно, приоритетом первых суток проведения интенсивной терапии критических ожогов считают адекватное волевическое возмещение [1–4]. В то же время ряд авторов признают, что важным условием, способствующим неблагоприятному исходу лечения, является прогрессирование эндогенной интоксикации (ЭИ), тяжесть которой определяется объемом и степенью поражения тканей, а гиповолемия лишь усугубляет ее [5]. Избыточное накопление токсинов эндогенной природы в организме больных и неспособность физиологических систем обеспечить их выделение предполагают необходимость применения специальных средств и методов дезинтоксикационной терапии.

В свете вышеизложенного весьма неоднозначной выглядит проблема обоснования приемлемой тактики интенсивной терапии острого периода термической травмы, хотя бы по той причине, что до настоящего времени нет убедительных данных об однозначной взаимосвязи изменений потребления и доставки кислорода со степенью ЭИ у данного контингента больных.

Целью нашего исследования являлось изучение взаимосвязи состояния системы транспорта кислорода и уровня эндотоксемии в остром периоде тяжелой термической травмы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование имело проспективный нерандомизированный характер. Оно проводилось на базе Республиканского ожогового центра при ГКБ № 18 г. Уфы, за период с февраля 2003 г. по декабрь 2004 г. Критерии включения: возраст более 18 лет; площадь ожоговой поверхности больше 30% при индексе Франка не менее 40 единиц. Критерии исключения: площадь ожогового поражения более 60% от поверхности тела или индекс Франка более 130 единиц, наличие термоингаляционного поражения.

В исследование включены 25 пострадавших, 14 мужчин и 11 женщин. Средние объемы ожогового поражения составили $38,6 \pm 4,1\%$ поверхности тела, средний возраст — $40,5 \pm 2,1$ года.

В период шока и в раннем постшоковом периоде никто из пациентов не погиб, позже в стадии ожоговой токсемии умерли 2 больных.

При поступлении и по выходу из шока (как правило, на 4-е сутки интенсивной терапии) у пациентов рассчитывались следующие интегральные показатели:

- доставка кислорода по формуле:
 $DO_2 = CI (1,34 \times Hb \times SO_2 + 0,0031 \times PaO_2) \times 10$;
- потребление кислорода по формуле:
 $VO_2 = CI \times (CaO_2 - CvO_2) \times 10$, ($CaO_2 - CvO_2$ — артериовенозная разница по кислороду);
- индекс (сердечный выброс, поделенный на площадь тела, — CI);
- экстракция кислорода (ERO_2) [1].

Клиническими критериями выхода больного из шока являлись устранение гемоконцентрации, повышение температуры тела до субфебрильных величин, уровень диуреза не менее 1 мл/(кг • ч).

Определяли следующие клинические показатели: гематокритное число (Ht), гемоглобин,

В качестве контроля нами использовались результаты исследования тех же показателей у 23 практически здоровых лиц.

Объем инфузионной терапии в первые сутки интенсивной терапии рассчитывался на основании формулы Паркланда. Введение коллоидных растворов осуществлялось через 12 часов от начала инфузионно-трансфузионной терапии. Все пациенты получали дофамин в дозе не менее 5 мкг/(кг • мин).

Статистический анализ полученных результатов осуществлялся с использованием пакета программ «Excel-7».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Динамика показателей, отражающих кислородный статус обследованных больных, представлена в табл. 1.

Приведенные данные указывают на то, что острый период ожоговой травмы сопровождается развитием гипердинамического режима кровообра-

Таблица 1

Динамика показателей транспорта кислорода в остром периоде тяжелой ожоговой травмы

Период	CI, л/(мин • м ²)	DO ₂ , мл/(мин • м ²)	VO ₂ , мл/(мин • м ²)	ERO ₂ , %
Контроль (n=12)	4,12±0,23	576±87	145±35	27±5,0
Шок (n=24)	3,7±0,24*	744,3±45,1*	297,3±41,5*	40,2±2,3*
Выход из шока (n=25)	4,6±0,2*	868,2±32,1*	217,1±34,2*	28,2±1,3

* — p<0,05 по сравнению с контролем.

уровень суточного диуреза. Мониторинг среднего артериального давления (САД), частоты сердечных сокращений (ЧСС) и насыщения гемоглобина кислородом (SO₂) осуществлялся монитором «Viridia M3» фирмы «Hewlett Packard» (США). Сердечный выброс регистрировался эхокардиографически при помощи аппарата Ultramark-9 фирмы «Philips». Исследование газов крови проводилось по методу Аструпа на аппарате ABL 50 фирмы «Radiometer». Определяли сорбционную способность эритроцитов (ССЭ) по интенсивности сорбции мембраной эритроцита метиленового синего [6], содержание молекул средней молекулярной массы (МСМ) при длине волны 254 нм [7].

характеризующегося увеличением доставки кислорода, резким возрастанием потребления и экстракции кислорода. Кроме того, все интегральные показатели указывали на наличие выраженной кислородной задолженности и снижение резервных возможностей циркуляторного компонента транспорта кислорода при шоке. После выхода из шока отмечалась относительная компенсация состояния кислородного статуса, о чем могло свидетельствовать достоверное (p<0,01) возрастание доставки кислорода при уменьшении уровня его потребления и экстракции (p<0,05).

При изучении характера изменений некоторых показателей, отражающих степень ЭИ (табл. 2), можно отметить, что острый период

Таблица 2

Динамика изменений уровня эндотоксемии в остром периоде тяжелой термической травмы

Показатели	Контроль	Шок	Выход из шока
Молекулы средней молекулярной массы, опт. ед.	0,22±0,02	2,37±0,14*	2,41±0,19*
Сорбционная способность эритроцитов, %	37,1±0,43	49,8±0,29*	56,8±0,34*
Лейкоцитарный индекс интоксикации		2,10±0,02*	2,32±0,01*
Общий белок, г/л	78,0±0,18	63,2±1,27*	50,7±0,96*
Показатель гематокрита, %	40,2±0,3	54,5±3,2*	45,0±1,2

* — p<0,05 по сравнению с контролем.

термической травмы сопровождается не только выраженными нарушениями доставки и потребления кислорода, но и значительной эндотоксемией, что проявляется увеличением содержания в крови среднемолекулярных пептидов, возрастанием лейкоцитарного индекса интоксикации и сорбционной способности эритроцитов на фоне прогрессирующей гипопотеинемии.

В то же время нами выявлено отсутствие достоверных различий ($p > 0,05$) уровней анализируемых показателей при шоке и в постшоковом периоде. Отмечалась даже тенденция к увеличению содержания МСМ, возрастанию ЛИИ и ССЭ. Данное обстоятельство можно объяснить тем, что купирование расстройств микроциркуляции, проявляющееся относительной нормализацией показателя гематокрита и компенсацией доставки и потребления кислорода, способствует увеличению содержания эндогенных токсинов в циркулирующей крови. Кроме того, повышение содержания эндогенных токсинов в период ожогового шока отчасти можно связать с гемоконцентрацией и централизацией кровообращения.

Известно, что наиболее прогностически важным компонентом системы транспорта кислорода в критических ситуациях является уровень его потребления [1, 8]. В этой связи нами была изучена взаимосвязь уровня потребления кислорода в остром периоде термической травмы с динамикой изменений содержания МСМ, показателей ССЭ и ЛИИ. Проведение рангового корреляционного анализа по Спирмену показало наличие чрезвычайно слабых связей между измеряемыми параметрами при недостоверности их значений: VO_2 — МСМ ($r = -0,07$ при $p = 0,64$); VO_2 — ССЭ ($r = -0,12$ при $p = 0,39$); VO_2 — ЛИИ ($r = -0,21$ при $p = 0,18$). Однофакторный дисперсионный анализ по Фишеру показал отсутствие значимого влияния уровня потребления кислорода на изучаемые нами показатели эндогенной интоксикации: VO_2 — МСМ ($p = 0,792$); VO_2 — ССЭ ($p = 0,617$); VO_2 — ЛИИ ($p = 0,685$).

В этой связи результаты проведенных нами исследований свидетельствуют о том, что острый период тяжелой термической травмы характеризуется существенными изменениями кислородтранспортной функции крови и выраженной токсемией. Сопоставление полученных данных позволяет заключить, что компенсация гиповолемических расстройств и коррекция сдвигов в доставке и потреблении кислорода не влияли на степень выраженности токсемии.

Наши данные не совпадают с наблюдениями при других критических состояниях, в которых среди больных с абдоминальным сепсисом и пневмонией отмечено углубление эндотоксикоза по мере снижения эффективности транспорта кислорода [9]. Вполне возможно, что это связано с различиями в реализации сосудистых реакций и системного воспалительного ответа, индуцированного термической травмой и инфекцией.

В связи с отсутствием корреляционных связей между изменениями параметров системы транспорта кислорода и эндотоксемии вполне закономерно возникает вопрос о целесообразности применения по выходу из шока методов экстракорпоральной гемокоррекции у пациентов с тяжелой термической травмой. Хотя выбор оптимального метода, равно как и определение клинических показателей к его использованию, требует дальнейшего изучения.

ВЫВОДЫ

1. Острый период термической травмы характеризуется существенными изменениями кислородтранспортной функции крови и выраженной токсемией.

2. Относительная компенсация состояния кислородного статуса в постшоковом периоде тяжелой термической травмы не сопровождается изменениями степени эндотоксемии.

3. Изменения уровня потребления кислорода в остром периоде термической травмы не коррелируют с динамикой некоторых показателей токсемии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Альес В.Ф., Степанова Н.А., Гольдина О.А., Горбачевский Ю.В. Патофизиологические механизмы нарушений доставки, потребления и экстракции кислорода при критических состояниях. Методы их интенсивной терапии // Вестн. интенсивной терапии. — 1998. — № 2. — С. 8–12.
2. Гуньо П. Первичное реанимационное пособие при обширных ожогах // Актуальные проблемы анестезиологии и реаниматологии (освежающий курс лекций). — Архангельск: Тромсе, 1998. — С. 196–201.
3. Holm C. Resuscitation in shock associated with burns. Traditions or evidence-based medicine? // Resuscitation. — 2000. — Vol. 44, № 3. — P. 157–164.
4. Yowler C.J., Fratianno R.B. Current status of burn resuscitation // Clin Plast Surg. — 2000. — Vol. 27, № 1. — P. 1–10.
5. Назаров Н.П., Попов А.П., Кокаulina Г.Д. и др. Интенсивная терапия ожоговой травмы // Вестн. интенсивной терапии. — 1995. — № 1. — С. 23.

6. Михайлович В.А., Марусанов В.Е., Бичун А.Б., Доманская И.А. Проницаемость эритроцитарных мембран и сорбционная способность эритроцитов — оптимальные критерии тяжести эндогенной интоксикации // Анест. и реаниматол.— 1993.— № 5.— С. 66–69.
7. Габриэлян Н.И., Дмитриев А.А., Кулаков Г.П. и др. Диагностическая ценность определения средних молекул в плазме крови при нефрологических заболеваниях // Клин. мед.— 1981.— № 10.— С. 38–42.
8. Марини Д.Д., Уиллер А.П. Медицина критических состояний.— М.: Медицина, 2002.— 992 с.
9. Марусанов В.Е., Михайлович В.А., Доманская И.А., Гуло С.Л. Характеристика стадий эндогенной интоксикации // Эфферентная терапия.— 1995.— Т. 1, № 2.— С. 26–30.

Поступила в редакцию 25.04.2005 г.
Рецензент К.М.Лебединский.

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

На первое полугодие 2006 года подписка на журнал будет осуществляться:

- а) по каталогу «Межкнига»;
- б) по дополнительному каталогу «Роспечать»;
- в) через редакцию журнала (наложенным платежом).

Справки по тел.: (812) 445-01-61.

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

УДК 647.566.1:616.37-002:616-08

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ НЕЙТРАЛЬНОГО АНОЛИТА В ЛЕЧЕНИИ ОСЛОЖНЕННЫХ ФОРМ ПАНКРЕАТИТА

А.Р.Гутникова, Т.С.Мамадумаров, Б.А.Саидханов, А.Х.Касымов, Л.Г.Баженов
Республиканский специализированный центр хирургии, Ташкент;
Наманганский филиал РНЦЭПМ МЗ РУз, Узбекистан

EXPERIMENTAL SUBSTANTIATION OF EFFECTIVENESS OF NEUTRAL ANOLYTE IN TREATING COMPLICATED FORMS OF PANCREATITIS

A.R.Gutnikova, T.S.Mamadumarov, B.A.Saidhanov, A.H.Kasymov, L.G.Bazhenov
Republican Specialized Surgical Centre, Tashkent;
Namangan Branch of the Ministry of Public Health, Uzbekistan

© Коллектив авторов, 2005 г.

В исследовании на беспородных собаках обоего пола с экспериментальным гнойно-некротическим панкреатитом показана эффективность использования в комплексе лечебных послеоперационных мероприятий раствора нейтрального анолита, позволяющего сократить сроки лечения в 2 раза. Дано экспериментальное обоснование целесообразности его применения для борьбы с эндогенной интоксикацией при гнойно-некротическом панкреатите.

In the investigation made on not pedigree dogs of either sex with experimental purulent — necrotic pancreatitis efficacy of the use of the solution of neutral anolyte in a complex of medical postoperative measures was shown which allows to reduce twice the terms of treatment. Experimental grounding of the advisability of its application for controlling endogenous intoxication in purulent — necrotic pancreatitis is made.

ВВЕДЕНИЕ

Течение гнойно-некротического панкреатита сопровождается целым комплексом нарушений гомеостаза, повреждением функции внутренних органов. Эти патологические изменения, несмотря на проводимое хирургическое и интенсивное медикаментозное лечение, приводят к высокой летальности. Ведущей причиной возникающих расстройств является эндогенная интоксикация, выраженность которой резко возрастает при наличии гнойных осложнений [1, 2]. Для борьбы с этим осложнением все чаще прибегают к немедикаментозным методам лечения. С одной стороны, это связано с возросшей устойчивостью многих штаммов микроорганизмов к действию антибиотиков, с другой — с высокой частотой развития аллергических реакций на лекарственные препараты, большим количеством противопоказаний и побочных эффектов [3].

К таким методам лечения относится и использование электроактивированных водных растворов, которые находят все более широкое применение в различных областях медицины. Основным свойством электроактивированных растворов является выраженное бактерицидное действие [4], что связано с их способностью из-

менять чувствительность бактерий к действию антибиотиков и различных физико-химических факторов [5]. Кроме того, в медицине нашли применение и такие свойства электрохимических растворов, как детоксицирующее действие за счет окисления токсинов и субстратов [6].

Целью исследования явилось изучение эффективности нейтрального анолита в комплексной терапии эндогенной интоксикации при экспериментальном гнойно-некротическом панкреатите.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты проведены на 13 беспородных собаках с массой тела от 10 до 12 кг. Моделирование гнойного панкреатита, в отличие от описанных в литературе методик [7, 8], осуществлялось путем инфицирования не монокультурой, а двухкомпонентной микробной взвесью, состоящей из суточных культур *Bacteroides fragilis* (Т-1) и *Staphylococcus aureus* (R-1), что значительно повышало вирулентность каждого из микроорганизмов и повышало их антибиотикоустойчивость. Микробную взвесь в объеме 5 мл, содержащую по 1 млрд микробных тел в 1 мл, вводили под капсулу поджелудочной железы. Раствор

нейтрального анолита получали на установке «СТЭЛ-МТ-1С» производства МП «Титан».

В качестве критериев эффективности проводимого лечения использовались клинико-лабораторные, биохимические и микробиологические показатели.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Типичные симптомы моделируемого процесса наблюдались через 5 суток от начала опыта. Общее состояние животных заметно ухудшилось. Они стали вялыми, теряли аппетит, вели себя беспокойно. Отмечались тахикардия, учащение дыхания, нос у собак становился сухим и горячим, температура тела (ректальная) повышалась до 40° С. Животные чаще всего находились в вынужденном положении, что указывало на наличие болевого синдрома. При пальпации области живота вся брюшная стенка болезненна, в проекции поджелудочной железы определялось образование мягкой консистенции. Из лабораторных критериев обращал на себя внимание высокий лейкоцитоз с регенеративным сдвигом лейкоцитарной формулы влево (табл. 1).

Концентрация мочевины в 2,3 раза превышала контрольные величины (табл. 2).

На значительное нарастание степени эндотоксемии указывало увеличение фракции среднемолекулярных пептидов (СМП) в 2,1 раза с параллельным смещением соотношения концентрации СМП и содержания общего белка. Этот индекс возрос в 2,4 раза, что свидетельствует о превалировании процесса катаболизма над синтезом. Резко возросла токсичность сыворотки крови, на 80% превосходя соответствующий показатель у здоровых животных. Изменились и показатели иммунитета, о чем можно было судить по возросшей в 2 раза концентрации ЦИК и повышению в 3,5 раза количества лизоцима. Результаты микробиологических исследований выявили наличие микробной обсемененности гнойно-некротического очага поджелудочной железы (табл. 3).

Таким образом, имелись все признаки эндогенной интоксикации, определяющие тяжесть состояния и летальный исход при гнойно-некротическом панкреатите.

На этом фоне под внутривенным наркозом с сохранением спонтанного дыхания проводилась операция, основным содержанием которой

Таблица 1

Сравнительная динамика некоторых показателей периферической крови у животных контрольной и опытной групп

Показатель	Норма	Перед началом лечения (фоновый уровень)	2-е сутки	5-е сутки	8-е сутки	14-е сутки
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л: контроль опыт	5,48 \pm 0,3	14,2 \pm 0,73*	14,54 \pm 0,51* 11,654 \pm 1,89*	12,41 \pm 0,46* 9,08 \pm 0,7***	11,71 \pm 0,44** 6,23 \pm 0,42*	10,7 \pm 0,67*** 6,23 \pm 0,42*
Палочкоядерные нейтрофилы, %: контроль опыт	4,2 \pm 0,58	36,2 \pm 13,4*	37,0 \pm 1,55* 21,42 \pm 3,13***	35,4 \pm 1,5* 14,1 \pm 1,5**	29,6 \pm 1,4* 5,9 \pm 0,6**	17,6 \pm 2,5*** 5,9 \pm 0,6*
Сегментоядерные нейтрофилы, %: контроль опыт	55 \pm 5,32	37,4 \pm 2,5*	33,8 \pm 1,11* 39,7 \pm 2,14*	33,41 \pm 2,11* 39,11 \pm 2,7*	33,6 \pm 1,69* 50,5 \pm 4,2**	47,4 \pm 4,0*** 50,5 \pm 4,2**
Моноциты, %: контроль опыт	4,8 \pm 0,66	13,0 \pm 1,41*	13,4 \pm 1,69* 7,5 \pm 0,92***	13,8 \pm 1,24* 4,9 \pm 0,9*	11,2 \pm 1,85* 6,5 \pm 0,46**	10,2 \pm 1,56* 6,5 \pm 0,46**
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч: контроль опыт	7,8 \pm 1,02	42,4 \pm 4,08*	44,2 \pm 2,87* 20,1 \pm 1,8***	43,0 \pm 4,32* 18,7 \pm 3,8***	38,6 \pm 4,99* 13,25 \pm 3,7***	24,0 \pm 2,32*** 8,1 \pm 0,9**

Здесь и в табл. 2: * — $p < 0,05$ относительно нормы; ** — $p < 0,05$ по отношению к фоновому уровню.

О развитии некротического процесса в поджелудочной железе мы судили по значительному повышению активности амилазы крови — в 2,3 раза, повышению содержания глюкозы в 2,5

являлась тщательная санация брюшной полости, в том числе поджелудочной железы, парапанкреальной клетчатки и желчных путей. После средне-срединной лапаротомии из брюшной полост-

Таблица 2

Изменение показателей эндогенной интоксикации в процессе лечения животных контрольной и опытной групп

Показатель	Норма	Фоновый уровень	2-е сутки	5-е сутки	8-е сутки	14-е сутки
Токсичность сыворотки крови, мин: контроль опыт	4,43±0,17	10,7±1,2*	11,0±1,07* 6,45±0,57* **	11,1±1,18* 5,27±0,24* **	10,1±1,1* 4,45±0,17*	8,25±0,63* ** 4,45±0,17**
Циркулирующие иммунные комплексы, усл. ед.: контроль опыт	1,0±0,01	2,0±0,04*	2,0±0,02* 2,0±0,01*	2,0±0,02* 1,0±0,01**	2,0±0,04* 1,0±0,01**	1,0±0,01** 1,0±0,01**
Среднемолекулярные пептиды, усл. ед.: контроль опыт	0,085±0,001	0,23±0,026*	0,27±0,02* 0,16±0,01**	0,23±0,03* 0,072±0,007**	0,2±0,029* 0,05±0,002**	0,11±0,02* ** 0,05±0,002**
СМП/общий белок, %: контроль опыт	0,12±0,03	0,34±0,035*	0,4±0,03* 0,25±0,02* **	0,37±0,057* 0,1±0,01**	0,3±0,045* 0,06±0,002* **	0,17±0,027* ** 0,1±0,03**
Мочевина, мкмоль/л: контроль опыт	6,06±0,47	17,5±1,99*	18,94±1,43* 11,5±0,7* **	18,66±1,32* 7,11±0,56**	17,08±1,3* 5,43±0,39**	13,1±1,3* ** 6,0±0,45**
Глюкоза, ммоль/л: контроль опыт	4,76±0,4	13,5±1,25*	13,48±1,7* 10,63±1,1*	11,9±1,5* 7,99±0,6* **	10,72±1,198 ** 4,96±0,26**	8,80±0,99* ** 4,96±0,26**
Амилаза, мг/(с·л): контроль опыт	10,19±1,5	23,68±3,66*	26,52±4,07* 20,68±2,1*	27,12±3,5* 11,65±2,2**	24,18±3,34* 7,77±0,48**	15,1±2,05* ** 7,77±0,48**
Лизоцим, мкг/мл: контроль опыт	7,0±0,3	28,2±1,2*	28,8±1,46* 22,66±1,2* **	26,2±1,07* 13,25±1,39* **	23,0±1,4* ** 6,33±0,92**	16,0±0,55* ** 6,33±0,92**

Таблица 3

Результаты микробиологических исследований у животных с экспериментальным гнойно-некротическим панкреатитом

Группа	Общая микробная обсемененность, lg M±m КОЕ/ мл						
	Фоновый уровень	2-е сутки	5-е сутки	8-е сутки	11-е сутки	14-е сутки	17-е сутки
Опытная (1)	6,0±0,3	6,1± 0,4	3,4±0,3	0	0	0	0
Контрольная (2)	6,3±0,4	7,3±0,6	7,9±0,6	8,1±0,7	6,7±0,4	5,5±0,5	0
p ₁₋₂	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05

ти выделился перитонеальный выпот серозно-геморрагического характера в количестве 10–15 мл. Сосуды брюшной полости инъецированы, печень несколько увеличена в размере. При мобилизации поджелудочной железы на месте введения микробной взвеси имелся гнойно-некротический очаг. Очаг вскрывали, промывали полость saniрующим раствором. Затем в области поджелудочной железы и малого таза устанавливали полихлорвиниловые дренажные трубки, рану послойно ушивали и накладывали асептическую повязку.

Затем животных разделяли на две группы, различающиеся по способу послеоперационного лечения. У животных контрольной группы (5 со-

бак) тактика лечения была традиционной, заключавшейся в симптоматической терапии. Основу комплекса составляли этиотропная антибактериальная терапия антибиотиками III и IV поколения; инфузионная терапия 5% раствором глюкозы, реополиглюкином и изотоническим раствором натрия хлорида с добавлением контрикала (20 мг/200 мл) или гордокса для ингибирования протеолитических ферментов в свободном кровотоке и ежедневная санация брюшной полости с введением 500–700 мл фурацилина и гипертонического раствора.

Животные опытной группы (8 собак) антибиотиков и ингибиторов протеолитических ферментов не получали. Санация брюшной полости

осуществлялась через день 500–700 мл свежеприготовленного раствора нейтрального анолита. Наблюдение осуществлялось вплоть до получения отрицательного анализа на наличие микрофлоры и нормализации показателей эндогенной интоксикации.

В непосредственно раннем послеоперационном периоде состояние животных контрольной группы оставалось тяжелым. В эти сроки не наблюдалось позитивной динамики ни со стороны показателей интоксикации, ни со стороны индексов воспаления. Все исследуемые величины вплоть до 5-х суток послеоперационного лечения оставались на прежнем уровне. Проведенные микробиологические исследования выявили наличие микробной загрязненности с тенденцией к нарастанию ее степени.

В отличие от контрольной, у животных опытной группы уже на 2-е сутки лечения прослеживалась тенденция к снижению лейкоцитоза, моноцитоза, уменьшению палочкоядерного сдвига. На указанном сроке зафиксировано достоверное снижение СОЭ на 46%, что явилось свидетельством наметившегося улучшения состояния животных. К 5-м суткам наблюдения наметившаяся тенденция перешла в достоверную позитивную динамику. В 1,8 раза снизилась микробная обсемененность. Улучшились показатели крови: на 22% снизилось количество лейкоцитов с одновременным уменьшением регенераторного сдвига ядра. До уровня физиологической нормы снизилось количество моноцитов, продолжала уменьшаться СОЭ.

Изменение показателей эндотоксемии также указывало на более высокую эффективность лечения в присутствии нейтрального анолита. К 5-м суткам наблюдения концентрация СМП и соотношение концентрации СМП и общего белка практически нормализовались, восстановилось содержание ЦИК. Достоверно на 13,5% снизилась активность амилазы. Содержание лизоцима было на 46% ниже фонового уровня. Концентрация глюкозы и мочевины в крови также снизилась на 31% и 42% соответственно.

У животных контрольной группы на фоне лечения с использованием стандартной терапии положительная динамика наметилась к 8-м суткам. В этот период отмечалось уменьшение количества лейкоцитов на 17,5%.

Снизилась продукция лизоцима на 18,4%. Остальные показатели, включая наличие большого количества микрофлоры, оставались без изменений.

В эти же сроки состояние животных опытной группы прогрессивно улучшалось. Проведенные микробиологические исследования выявили полную элиминацию микроорганизмов и отсутствие их роста. Все исследуемые показатели кро-

ви и индексы эндотоксемии снизились до уровня нормальных величин, указывая на полное выздоровление.

Таким образом, сроки лечения у животных опытной группы составили 8 суток.

В контрольной группе уровень микробной обсемененности не менялся вплоть до 11-х суток, лишь затем наметилось постепенное ее снижение. Динамика общих показателей крови также свидетельствовала о сохранении патологического процесса. Количество лейкоцитов оставалось в 1,9 раза выше нормы, лишь на 25% снизившись по сравнению с фоновым уровнем. Сохранялся и регенеративный сдвиг ядра. СОЭ также была значительно выше нормы, хотя снижение относительно фонового уровня составило 43%.

Анализ динамики показателей, характеризующих эндогенную интоксикацию, выявил аналогичную тенденцию. Концентрация СМП и соотношение содержания СМП и общего белка достоверно снизились по сравнению с фоновым уровнем на 53% и 50% соответственно, однако на 29% и 42% превышали соответствующие показатели у здоровых животных. Содержание глюкозы и мочевины в крови животных контрольной группы к 14-м суткам наблюдения снизилось на 35% и 25% соответственно, также оставаясь значительно выше нормы. Характерной для этого срока наблюдения была повышенная активность амилазы крови. Сохранялась высокая продукция лизоцима. Относительного благополучия состояния животных данной группы удалось достигнуть лишь после 17 суток лечения, когда были зафиксированы нормализация большинства изучаемых показателей и отсутствие роста микрофлоры.

Таким образом, уже на первом этапе экспериментальной оценки эффективности нейтрального анолита в лечении экспериментального гнойно-некротического панкреатита положительный терапевтический эффект метода был очевиден. Быстрая и более выраженная положительная динамика всех исследуемых показателей явилась подтверждением этого факта. В основе механизма лечебного действия нейтрального анолита лежит его способность подавлять рост как анаэробных, так и аэробных микроорганизмов, а также нейтрализовать микробные токсины. Он оказывает широкое антимикробное действие и обладает выраженной детоксицирующей способностью. Его универсальность по отношению к различным эндо- и экзотоксинам, выраженный антимикробный эффект и отсутствие привыкания к нему микроорганизмов обуславливают высокую эффективность.

Суммируя изложенное, можно заключить, что использование нейтрального анолита в комплексе послеоперационных мероприятий

при гнойно-некротическом панкреатите существенно усиливает эффективность детоксикации, при этом положительная динамика основных показателей интоксикации на фоне применения нейтрального анолита отмечается уже на 2–3-и сутки, а к 5–7-м суткам большинство показателей соответствуют уровню нормы. Подобного эффекта у животных контрольной группы, получавших стандартную послеоперационную терапию, удается достигнуть не ранее 14-х суток.

Таким образом, сроки лечения при использовании разработанного способа значительно сокращаются. Указанное делает целесообразным рекомендовать включение нейтрального анолита в арсенал лечебных средств при комплексной послеоперационной терапии данной патологии.

ВЫВОДЫ

1. Одним из путей улучшения результатов лечения гнойно-некротического панкреатита является санация гнойно-деструктивного очага раствором нейтрального анолита. Проведенные исследования доказали эффективность такого подхода для купирования эндогенной интоксикации при гнойном панкреатите.

2. Эффективность нейтрального анолита в комплексе послеоперационных лечебных мероприятий при гнойно-некротическом панкреатите обусловлена его универсальностью по отношению к эндо- и экзотоксинам, выраженным антимикробным действием и отсутствием привыкания к нему микроорганизмов, усиливающих качество детоксикации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кукош М.В., Петров М.С., Емельянов Н.В. Инфракрасная спектрометрия сыворотки крови в ранней диагностике и оценке степени тяжести острого панкреатита // *Анн. хирургической гепатологии.*— 2004.— № 2.— С. 45–48.
2. Шугаев А.Л., Абдулхаликов А.С. Эндогенная интоксикация при остром панкреатите и методы ее тестирования // *Эфферентная терапия.*— 1998.— № 4.— С. 10–14.
3. Винник Ю.С., Черданцев Д.В., Якимов С.В. и др. Коррекция нарушений микрогемодинамики при панкреонекрозе методом озонотерапии // *Методология флоуметрии.*— 2000.— Вып. 4.— С. 89–97.
4. Юрьев М.Ю., Яковлев А.Ю. и др. Гипохлорит натрия и профилактика хирургических инфекций // *Актуальные проблемы современной хирургии: Тез. докл. Междунар. хирургического конгресса.*— М., 2003.— С. 83.
5. Петросян Э.Л., Дубинкин О.В., Климник М.А. Электрохимическое окисление как метод эфферентной терапии гнойной хирургической инфекции // *Юбилейная научная сессия Кубанского медицинского Института им. Красной Армии.*— Краснодар, 1990.— С. 122–123.
6. Лебянов А.Д., Грачих А.М., Сергеев В.И. Применение электролизного раствора натрия гипохлорита при острых гнойных заболеваниях мягких тканей // *Клин. хир.*— 1991.— № 12.— С. 16–19.
7. Буянов В.М., Ступин И.В., Егиев В.Н. и др. Моделирование острого панкреатита // *Клин. хир.*— 1989.— № 11.— С. 24–26.
8. Огеленко Л.Н., Щедренко Л.Е. О роли инфекции и аллергии при моделировании различных форм панкреатита // *Вопросы морфологии и экспериментальной хирургии поджелудочной железы.*— Ставрополь, 1976.— С. 56–57.

Поступила в редакцию 16.02.2005 г.
Рецензент А.В.Соломенников.

УДК 615.382:616.33-02-053:612.397.8

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛАЗЕРОТЕРАПИИ В КОРРЕКЦИИ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГАСТРОДУОДЕНИТЕ У ДЕТЕЙ

В.А.Щербак, А.В.Цапп

Читинская государственная медицинская академия, Россия

ASSESSMENT OF EFFICIENCY OF LASER THERAPY IN CORRECTION OF ENDOGENOUS INTOXICATION IN CHILDREN WITH CHRONIC GASTRODUODENITIS

V.A.Shcherbak, A.V.Tsupp

Chita State Medical Academy, Russia

© В.А.Щербак, А.В.Цапп, 2005 г.

Обследованы 30 больных с гастродуоденитом и 30 здоровых детей в возрасте 7–15 лет. 15 больных получали традиционное лечение и 15 пациентов наряду с обычной терапией — внутривенное лазерное облучение крови. Курс гелий-неоновой лазеротерапии состоял из 5 сеансов с экспозицией 20 минут, проводимых ежедневно. Облучение проводили через периферические вены аппаратом «Мулат» в непрерывном режиме в видимом красном оптическом диапазоне спектра с длиной волны 630 нм, мощностью 5 мВт. Установлено, что хронический гастродуоденит у детей сопровождается эндогенной интоксикацией, которая проявляется повышенным содержанием вторичных, промежуточных продуктов перекисного окисления липидов и снижением антиоксидантной защиты. Включение в комплексное лечение внутривенного лазерного облучения крови способствует снижению степени эндотоксемии, восстановлению гомеостаза и скорейшему купированию клинических проявлений болезни.

There were examined 30 patients with gastroduodenitis and 30 healthy children 7–15 years old. Traditional treatment was received by 15 patients and 15 patients along with routine therapy received intravenous laser irradiation of the blood. The course of helium-neon laser therapy consisted of 5 sessions with 20 minutes exposure carried out daily. Irradiation was fulfilled through peripheral veins by the device «Mulatto» uninterrupted in the visible red optical range of spectrum with 630nm wavelength, 5 mW power. It was established that chronic gastroduodenitis was accompanied by endogenous intoxication which manifested itself by increased content of secondary, intermediate products of peroxide oxidation of lipids and decrease of antioxidant protection. Incorporation of intravenous laser irradiation of the blood in complex treatment contributes to reduction of endoxemia level, restoration of homeostasis and prompt arresting of clinical manifestations of the disease.

ВВЕДЕНИЕ

Хронический гастродуоденит у детей является распространенным заболеванием, которое сопровождается деструктивными изменениями клеточных мембран слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки и развитием эндогенной интоксикации. Одним из наиболее распространенных лабораторных методов, отражающим метаболические сдвиги, является исследование процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ). Так как успех лечения воспалительных заболеваний гастродуоденальной зоны зависит от эффективного сочетания различных видов терапии, весьма актуальным является поиск новых методов лечения.

Принципиально новым способом лечения гастродуоденитов может быть фотодинамическая терапия. В литературе имеются сведения о чрескожном местном использовании лазерного облучения у детей с хроническим гастродуоденитом [1, 2], однако об эффективности внутривенного применения лазеров в педиатрии при этой патологии ранее не сообщалось. Между тем внутривенная лазерная терапия успешно применяется при лечении большого количества заболеваний, сопровождающихся развитием эндогенной интоксикации, болевого синдрома, нарушением микроциркуляции, снижением антиоксидантной защиты. Так, этот метод значительно снижает степень эндотоксемии [3], ускоряет выздоровление больных с обструктивными бронхитами [4], дает

обезболивающий эффект при заболеваниях кишечника [5].

Внутривенное лазерное облучение крови приводит к сложной конформации белковых структур клеточных мембран форменных элементов, активирует аэробный обмен, увеличивает кислородную емкость крови, оказывает антигипоксантажное и бактерицидное действие [6]. В результате воздействия лазерного излучения на кровь отмечается активация ферментов эритроцитов, улучшается реология и снижаются коагулирующие свойства крови, происходят изменения в иммунной системе, нормализуются процессы ПОЛ, повышается энергетический баланс организма [7, 8].

Таким образом, данные литературы свидетельствуют о разностороннем влиянии лазеротерапии на организм, поэтому вполне логично предположить, что этот метод будет эффективен и при хроническом гастродуодените. Поскольку при этой патологии происходит активация процессов ПОЛ [9, 10], приводящая к эндотоксемии, то результат проводимой терапии оценивали по срокам наступления клинического эффекта и метаболическому профилю (по динамике содержания продуктов липопероксидации).

Целью работы являлась оценка эффективности лазеротерапии в коррекции эндогенной интоксикации при хроническом гастродуодените у детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под нашим наблюдением находились 30 детей в возрасте от 7 до 15 лет с обострением хронического гастродуоденита, из них 11 мальчиков и 19 девочек. Диагноз подтверждался данными фиброгастродуоденоскопии. Преобладающей формой был поверхностный гастрит (14 больных), у 12 пациентов установлен эрозивный дуоденит и у 4 больных — гипертрофический гастрит. У 22 детей проведена биопсия слизистой оболочки антрального отдела желудка, *Helicobacter pylori* выявлена у 14 (63,6%) из них гистологическим методом.

Пациенты были разделены на две группы, которые не различались по клиническим и эндоскопическим данным. 15 человек (1-я группа) получали традиционное лечение, включавшее в себя диету, антихеликобактерные препараты, антациды, и у 15 детей (2-я группа) в дополнение к базисной терапии проводили внутривенное лазерное облучение крови. Контрольную группу составили 30 практически здоровых детей соответствующего возраста.

Курс гелий-неоновой лазеротерапии состоял из 5 сеансов с экспозицией 20 минут, проводимых ежедневно. Облучение проводили через периферические вены аппаратом «Мулат» в непре-

рывном режиме в видимом красном оптическом диапазоне спектра с длиной волны 630 нм, мощностью излучения 5 мВт.

Кровь на исследование забирали до начала лечения и после его окончания. В сыворотке крови и эритроцитах определяли ключевые показатели системы ПОЛ — антиоксиданты. Первичные и вторичные интермедиаты липопероксидации определяли по И.А. Волчегорскому в изопропанольной фазе липидного экстракта с использованием спектрофотометра СФ-256-УВИ (Россия) [11], промежуточные — по Л.И. Андреевой в тесте с тиобарбитуровой кислотой на биохимическом анализаторе FP-901 (Финляндия) [12], антиоксидантную активность сыворотки — по М.Ш. Промыслову на биохимическом анализаторе FP-901 (Финляндия) [13].

Статистическую обработку результатов осуществляли на компьютере IBM Pentium-4 с использованием пакета программ Microsoft Excel Professional. Значимость различий оценивали по t-критерию Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

До лечения у 76,7% больных отмечались спонтанные боли в животе, преимущественно тошачкового характера (14 детей), у 9 пациентов — боли после приема пищи. Пальпаторная болезненность определялась у всех больных, из них в пилородуоденальной зоне в 63,3% случаев, в области эпигастрия — у 36,7%. Диспепсический синдром наблюдался у 23 детей и проявлялся изжогой, тошнотой, склонностью к запорам.

Об эндогенной интоксикации свидетельствовало высокое содержание в сыворотке крови продуктов ПОЛ (таблица).

Так, концентрация диеновых конъюгатов была выше нормы на 37,7%, кетодиенов и сопряженных триенов — на 30%, а малонового диальдегида — на 61,1%. При этом антиоксидантная активность сыворотки крови существенно снижалась.

Значительные метаболические изменения наблюдались и в эритроцитах. Содержание малонового диальдегида было увеличено на 14,3%, а перекисная резистентность эритроцитов снижена по сравнению с контролем на 59,6%. Полученные нами данные до начала терапии во многом совпадали со сведениями, приводимыми в литературе [9, 10].

Анализ результатов лечения показал, что более положительная динамика клинических показателей отмечена у больных, получавших лазерное облучение крови. По субъективной оценке пациентов после 1–2 процедур снижалась интенсивность болей. У всех больных этой группы в среднем на сутки раньше полностью

Таблица

Динамика показателей перекисного окисления липидов

Показатели	Здоровые дети (n=30)	До лечения (n=30)	После лечения	
			традиционное (n=15)	лазеротерапия (n=15)
Антиоксидантная активность плазмы крови, %	13,80±0,44	10,10±0,35 p ₁ <0,001	11,43±0,50 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05	14,23±0,32 p ₁ >0,05 p ₂ <0,001
Диеновые конъюгаты, ΔE232/мг липидов	0,540±0,040	0,742±0,067 p ₁ <0,01	0,725±0,047 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05	0,600±0,030 p ₁ >0,05 p ₂ <0,05
Кетодиены и сопряженные триены, ΔE278/мг липидов	0,520±0,044	0,676±0,023 p ₁ <0,01	0,663±0,035 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05	0,599±0,020 p ₁ >0,05 p ₂ <0,05
Малоновый диальдегид сыворотки крови, ммоль/мг липидов	2,83±0,10	4,56±0,25 p ₁ <0,001	3,98±0,25 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05	2,97±0,13 p ₁ >0,05 p ₂ <0,01
Малоновый диальдегид эритроцитов, ммоль/л	60,10±1,79	68,73±1,80 p ₁ <0,001	59,37±2,03 p ₁ >0,05 p ₂ <0,001	60,89±1,87 p ₁ >0,05 p ₂ <0,001
Перекисная резистентность эритроцитов, % гемолизированных клеток	3,49±0,24	5,57±0,45 p ₁ <0,001	6,08±0,47 p ₁ <0,001 p ₂ >0,05	3,20±0,25 p ₁ >0,05 p ₂ <0,001

купировался болевой синдром при пальпации. Так, если при традиционном лечении болевой синдром наблюдался в течение $5,8 \pm 0,4$ суток, то на фоне лазеротерапии этот срок сокращался до $4,6 \pm 0,2$ суток. Симптомы желудочной и кишечной диспепсии купировались на 2 дня раньше у пациентов, получавших квантовую терапию.

Динамику ликвидации эндогенной интоксикации отражают данные лабораторных исследований. После традиционного лечения отмечалась нормализация только содержания малонового диальдегида в эритроцитах, другие показатели или не изменялись, или имели лишь тенденцию к улучшению. После курса лазеротерапии зарегистрирована нормализация всех изучаемых параметров ПОЛ на фоне возрастания антиоксидантной активности.

Восстановление процессов ПОЛ является отражением стабильности функциональной организации клеточных мембран и интрацеллюлярных биологических процессов, способствующих эпителизации слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Поэтому отмеченное после проведения курса общепринятого лечения сохранение повышенной концентрации продуктов липопероксидации не только свидетельствует о недостаточной его эффективности, но и указывает на наиболее вероятный механизм хронизации патологического процесса у больных с гастродуоденитом.

Механизм положительного действия лазерного облучения крови, по-видимому, объясняется стабилизацией клеточных мембран. Один из

возможных положительных эффектов квантовой терапии может быть связан с фотостимуляцией высвобождения кислорода из молекул окисленного гемоглобина. Спектр поглощения гемоглобина, насыщенного кислородом, имеет длину волны 640 нм [14], что почти совпадает с длиной волны излучения гелий-неонового лазера (630 нм). Гемоглобин, насыщенный кислородом, после поглощения квантов света разносится по всем органам и тканям организма, включая слизистую и подслизистую оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки.

Поскольку основным этиологическим фактором гастродуоденита у детей является *Helicobacter pylori*, то и воздействие гелий-неонового облучения, по-видимому, направлено на подавление развития этого микроорганизма. Сотрудниками Национального медицинского центра Великобритании изучена возможность летальной фотосенсибилизации бактерий рода *Helicobacter in vivo* и *in vitro* [15]. При воздействии *in vitro* все использованные фотосенсибилизаторы (метиленовый синий, толуидиновый синий и дисульфированный фталоцианин алюминия) вызывали более чем 1000-кратное уменьшение содержания *Helicobacter pylori*. Иная картина наблюдалась в опытах *in vivo* на хомяках, инфицированных *Helicobacter mustelae*. Указанные препараты практически не вызывали гибели микроорганизмов, и только метиленовый синий несколько замедлял их рост. В то же время квантовая терапия на слизистую оболочку желудка хомяков приводила к практически полному уничтожению *Helicobacter mustelae*. Получен-

ные экспериментальные данные позволяют объяснить терапевтический эффект лазерного облучения.

В целом внутривенное лазерное облучение крови является эффективным методом лечения детей с хроническим гастродуоденитом. Оно хорошо переносится, не оказывает побочных действий, и его можно рекомендовать применять в клинической практике в качестве дополнения к базисной терапии. Показаниями для назначения квантовой терапии являются эндогенная интоксикация, выраженный болевой и диспепсический синдромы.

ВЫВОДЫ

1. Хронический гастродуоденит сопровождается эндогенной интоксикацией, которая проявляется повышенным содержанием первичных, вторичных, промежуточных продуктов перекисного окисления липидов и снижением антиоксидантной защиты.

2. Включение в комплексное лечение внутривенного лазерного облучения крови способствует снижению эндогенной интоксикации, восстановлению гомеостаза и скорейшему купированию клинических проявлений болезни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Жильников Д.В., Барыбин В.Ф., Захарова И.А. Лазерная терапия у детей с хроническим активным гастродуоденитом // Гастробюллетень.— 2001.— № 2–3.— С. 36.
2. Потапов А.С., Нарциссов Р.П. Влияние инфракрасной лазеротерапии на состояние местного иммунитета при хроническом гастрите у детей // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.— 1998.— № 4.— С. 106–108.
3. Пастухова Н.К., Чаленко В.В., Жемков В.Ф., Савинов И.П. Сравнение действия лазерного светодиодного облучения крови при лечении эндогенной интоксикации // Лазерная медицина.— 1997.— Т. 1, Вып. 2.— С. 32.
4. Калинина Е.Е., Жук Н.А., Ананченко В.Г. Применение низкоинтенсивного лазерного излучения в комплексном лечении хронического обструктивного бронхита // Лазерная медицина.— 1997.— Т. 1, Вып. 2.— С. 29–30.
5. Никитин А.В., Лахин В.В., Гришина И.А. Лазеротерапия в гастроэнтерологии // Лазерная медицина.— 1997.— Т. 1, Вып. 2.— С. 31.
6. Илларионов В.Е., Козлов В.И., Чалый П.И. Основы лазерной терапии.— М., 1992.— 219 с.
7. Георгина Д.А. Действие излучения лазера малой мощности на клетки ткани паренхимы легкого.— М., 1987.— 125 с.
8. Кумейко О.В., Хазов С.В., Краснощеков А.А. и др. Опыт применения внутрисосудистого лазерного облучения крови в комплексном лечении хронических неспецифических заболеваний легких // Лазерная медицина.— 2000.— Т. 4, Вып. 3.— С. 37–38.
9. Парменова Л.П. Диагностические критерии эндогенной интоксикации у детей с заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта // Второй Российский конгресс «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии».— М., 2003.— С. 36–37.
10. Переслегина И.А., Ипатов Ю.П., Маянская Ю.Б. и др. Современные иммунные и метаболические аспекты гастроэнтерологических заболеваний у детей // Педиатрия.— 1997.— № 1.— С. 22–23.
11. Волчегорский И.А., Налимов А.Г., Яровинский Б.Г. и др. Сопоставление различных подходов к определению продуктов перекисного окисления липидов в гептан-изопропанольных экстрактах крови // Вопр. мед. химии.— 1989.— № 1.— С. 127–131.
12. Андреева Л.И., Кожемякин Л.А., Кишкун А.А. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой // Лаб. дело.— 1988.— № 11.— С. 41–43.
13. Промыслов М.Ш., Демчук М.Л. Модификация метода определения суммарной антиоксидантной активности сыворотки крови // Вопр. мед. химии.— 1990.— № 4.— С. 90–92.
14. Амиров Н.Б. Применение лазерного воздействия для лечения внутренних болезней // Казан. мед. журн.— 2001.— Т. 82, №5.— С. 369–372.
15. Millson Ch., Wilson M., McRobert A. et al. Lethal photosensibilization of Helicobacter species // Photodynamic therapy of cancer / Ed. D.Brault.— London, 1998.— P. 174–180.

Поступила в редакцию 1.03.2005 г.
Рецензент В.П.Алферов.

УДК 616.61.008.64-08:541.135

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ДЕТОКСИЦИРУЮЩИХ СВОЙСТВ ЭЛЕКТРОАКТИВИРОВАННОГО РАСТВОРА КАТОЛИТА

Д.С. Гительман

Медицинский центр научно-производственной фирмы «Aschbach», Германия

EXPERIMENTAL STUDIES OF DETOXIFYING PROPERTIES OF ELECTROACTIVATED SOLUTION OF THE CATHOLYTE

D.S. Gitelman

Medical centre of Research-Production Company «Aschbach», Germany. W Dlfraht

© Д.С. Гительман, 2005 г.

ВВЕДЕНИЕ

Электроактивация — сравнительно новая отрасль медицины, открывающая широкие возможности применения водных растворов, обработанных электрическим током, в качестве лекарственных средств.

Существуют различные модификации аппаратов, позволяющих получать электроактивированные растворы различных типов.

- Аппараты модульного типа для производства электроактивированного раствора анолита ЭВР-А — раствора, получаемого в анодной зоне аппарата, с рН от 7,0 до 1,8, окислительно-восстановительным потенциалом от +130 до +1200 МВ. Такой раствор обладает высокой антибактериальной и антисептической активностью, широко применяется в области дезинфекции и стерилизации, а также в хирургической практике [1]. В настоящее время сконструированы аппараты, производящие так называемый нейтральный анолит, с рН около 7,0, обладающий такими же сильными антисептическими свойствами, как кислый анолит [2].

- Аппараты непрямого электрохимического окисления крови типа ЭДО-3, позволяющие получать стерильный раствор натрия гипохлорита и вводить его внутривенно. Электрохимически активированный раствор натрия гипохлорита оказывает выраженное антибактериальное и детоксицирующее действие, стимулирует процессы репаративной регенерации [3].

- Аппараты немодульного типа, производящие электроактивированный раствор анолит ЭВР-А и электроактивированный раствор католит ЭВР-К одновременно. При этом можно получать в анодной зоне аппарата анолит с параметрами рН от 7,0 до 1,8, окислительно-восстановительным потенциалом от +130 до +1200 МВ и в катодной зоне аппарата католит с параметрами

рН от 7,0 до 12,0, окислительно-восстановительным потенциалом от +130 до -840 МВ. Эти растворы применяются наружно и перорально. При этом ЭВР-К определенных параметров обладает свойствами ускорять процессы репаративной и физиологической регенерации [4], стимулирует иммунные процессы [5]. Логично было предположить наличие у ЭВР-К также и детоксицирующих свойств.

Целью данного исследования являлось изучение влияния ЭВР-К на функциональное состояние печени, а именно на активность монооксигеназной ферментной системы при острых гепатитах и на желчевыделительную функцию печени.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

ЭВР-К получали в диафрагменном электролизере немодульного типа. Критериями раствора служили параметры рН и окислительно-восстановительного потенциала.

О влиянии ЭВР-К на функциональное состояние печени судили по данным гексеналовой пробы.

Опыты проводили на белых крысах-самцах с исходной массой тела 180–200 г. Все крысы были разделены на 6 групп по 20 особей в каждой. 1-я группа оставалась интактной.

2-я группа получала ЭВР-К ежедневно перорально в течение 6 дней в дозе 20 мл/кг массы тела в утренние часы. У крыс 3-й группы была смоделирована картина острого некротического гепатита путем введения тиацетамида в дозе 20 мг/100 г массы тела однократно, подкожно.

4-я группа крыс на фоне острого некротического гепатита, смоделированного путем однократного подкожного введения тиацетамида в дозе 20 мг/100 г массы тела, получала лечение ЭВР-К ежедневно перорально в течение 6 дней в дозе 20 мл/кг массы тела в утренние часы.

У крыс 5-й группы была смоделирована картина острой жировой дистрофии печени путем введения тетрахлорметана в дозе 0,25 мл/100 г массы тела подкожно в течение 4 дней.

6-я группа крыс на фоне острой жировой дистрофии печени, смоделированной путем подкожного введения тетрахлорметана в дозе 0,25 мл/100 г массы тела в течение 4 дней, получила лечение ЭВР-К ежедневно перорально в течение 6 дней в дозе 20 мл/кг массы тела в утренние часы.

На 7-е сутки всем животным вводили раствор гексенала в дозе 100 мг/кг массы тела и учитывали время нахождения крыс в боковом положении и отсутствие рефлекса переворачивания.

Гексенал в данном эксперименте был выбран в качестве критерия активности детоксицирующей функции печени, а именно ее монооксигеназной ферментной системы, поскольку она метаболизирует гексенал и продолжительность гексеналового сна находится в прямой зависимости от ее активности [6].

Полученные результаты представлены ниже.

Составил $58,5 \pm 4,36$. Это означает, что время гексеналового сна у животных, леченных ЭВР-К, по сравнению с нелечеными сократилось на 40%.

Выраженный эффект ЭВР-К выявлен также в эксперименте у крыс с острой жировой дистрофией печени, вызванной введением тетрахлорметана. Так, у животных, не получавших ЭВР-К, время гексеналового сна увеличивалось на 74,5% и составило $66,3 \pm 5,28$ мин.

У животных 6-й группы, получавших лечение ЭВР-К, время гексеналового сна хотя и несколько увеличивалось (на 12,6%), что составило $47,9 \pm 6,64$, но весьма незначительно отличалось от значений в группе здоровых животных.

Таким образом, в результате исследований было выявлено, что ЭВР-К не оказывает существенного влияния на детоксицирующую функцию печени у здоровых животных и оказывает отчетливое восстанавливающее действие при острых гепатитах, причем эффект был более выраженным при жировой дистрофии печени.

Данные этих и других экспериментальных исследований послужили основанием вначале для

Влияние ЭВР-К на время гексеналового сна в экспериментальных условиях острого некротического гепатита и жировой дистрофии печени

Показатель	Величина
Время гексеналового сна у интактной группы, мин	$38,0 \pm 1,3$
Время гексеналового сна у группы, получавшей ЭВР-К, мин	$42,6 \pm 1,57^*$
Время гексеналового сна у группы с острым некротическим гепатитом, мин	$73,72 \pm 8,8^{**}$
Время гексеналового сна у группы с острым некротическим гепатитом + ЭВР-К, мин	$58,5 \pm 04,36^{***}$
Время гексеналового сна у группы с жировой дистрофией печени, мин	$66,3 \pm 5,28^{**}$
Время гексеналового сна у группы с жировой дистрофией печени + ЭВР-К, мин	$47,9 \pm 6,64^{***}$

Примечание: * — достоверность различий между интактной группой (1-й) и группой здоровых животных, получавших ЭВР-К (2-й) ($p < 0,05$); ** — достоверность различий между 3-й и 5-й и 1-й и 2-й группами ($p < 0,05$); *** — достоверность различий между 4-й и 3-й и 6-й и 5-й группами соответственно ($p < 0,05$).

В результате исследования было установлено, что в интактной группе время гексеналового сна составило $38 \pm 1,3$ мин.

В группе крыс, получивших тиацетамид, время гексеналового сна увеличилось на 94,0% и составило $73,72 \pm 8,8$ мин.

У крыс 3-й группы, получивших тиацетамид и лечение препаратами ЭВР-К, удлинение гексеналового сна было менее выражено — этот показа-

изучения, а в дальнейшем — для разработки «Инструкции по применению электроактивированных водных растворов в комплексном лечении острого вирусного гепатита» [6] и «Инструкции по применению электроактивированных водных растворов для лечения хронического гепатита» [7].

Данные этих исследований будут изложены в следующих публикациях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зарезаев О.А., Корнева Т.К., Паничева С.А. Обработка рук хирурга электрохимическими активированными растворами и микробиологический контроль метода // Электрохимическая активация в медицине, сельском хозяйстве, промышленности: Тез. докл. Всероссийской конференции. — М., 1994. — С. 88–91.
2. Бахир В.М. Электрохимическая активация: История, состояние, перспективы. — М.: ВНИИИМТ, 1999. — С. 36–107.
3. Петросян Э.А. Патогенетические принципы и обоснование лечения гнойной хирургической инфекции методом прямого электрохимического окисления: Автореф. дисс... д-ра мед. наук. — СПб., 1991.

4. *Вахидов В.В., Мамаджанов У.Д., Касымов А.Х. и др.* Способ получения жидкости с биологически активными свойствами: Авторское свидетельство СССР.— 1982.
5. *Гительман Д.С., Збрижер Э.Р.* Исследование влияния электроактивированного раствора католита на иммунный ответ и кроветворение у сублетально облученных мышей // Тез. докл. Всероссийской конференции.— М., 1994.— С. 23–25.
6. *Гительман Д.С.* Методические рекомендации по применению электроактивированных водных растворов для лечения и профилактики некоторых болезней человека.— Ташкент, 1997.— С. 41–43.
7. *Гительман Д.С.* Методические рекомендации по применению электроактивированных водных растворов для лечения и профилактики некоторых болезней человека.— Ташкент, 1997.— С. 69–71.

Поступила в редакцию 8.06.2005 г.
Рецензент *В.А. Воинов.*

ПРЕДВАРИТЕЛЬНОЕ СООБЩЕНИЕ

УДК 615.246.2:616

НЕИНВАЗИВНАЯ АУТОГЕМОМАГНИТОТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С АТЕРОСКЛЕРОЗОМ

В.А.Остапенко, С.В.Плетнев

НИИ экологических проблем МГЭУ им. А.Д.Сахарова, Компания «Интерспок»,
Минск, Беларусь

NON-INVASIVE AUTOHEMOMAGNETOTHERAPY IN COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH ATHEROSCLEROSIS

V.A.Ostapenko, S.V.Pletnev

Scientific Research Institute of ecological problems named after A. D. Sakharov, Company «Interspok»,
Minsk, Belarus

© В.А.Остапенко, С.В.Плетнев, 2005 г.

В статье рассмотрен первый опыт применения неинвазивной аутогемомагнитотерапии в комплексном лечении больных с атеросклерозом. Показана клиническая эффективность метода, базирующаяся на гипотензивном, гипокоагуляционном, атромбогенном, антиоксидантном, противовоспалительном и гипохолестеринемическом действии аутогемомагнитотерапии на основные звенья патогенеза при заболеваниях атеросклеротической природы.

The paper discusses the first experience of application of non-invasive autohemomagneto therapy in complex treatment of patients with atherosclerosis. The clinical efficacy of the method based on hypotensive, hypocoagulation, athrombogenic, antioxidant, anti-inflammatory and hypocholesterol effect of autohemomagneto therapy on the main parts of pathogenesis is shown in diseases of atherosclerotic nature.

ВВЕДЕНИЕ

По современным представлениям, атеросклероз является сложным системным патологическим процессом, ведущим к сужению и облитерации кровеносных сосудов, нарушениям кровообращения, развитию тромботических осложнений. При этом подчеркивается многофакторность процесса атерогенеза.

В клинико-метаболических нарушениях, развивающихся при атеросклерозе, значительную роль играют морфофункциональные изменения клеточного состава крови, выражающиеся в повышении вязкости плазмы, в увеличении агрегационной способности тромбоцитов и эритроцитов и снижении деформируемости последних.

Основной целью исследований в медицине является достижение оптимального клинического результата путем рационального применения менее затратных и более эффективных методов терапии. Одним из путей решения этой проблемы является использование в комплексном лечении распространенного атеросклероза немедикаментозных методов как менее затратных и до-

статочно эффективных. К ним относится низко-частотная магнитотерапия (МТ) — использование с лечебно-профилактической целью магнитной составляющей переменного электромагнитного поля очень низкой и низкой частоты и интенсивности (5–100 мТ) [2].

Мы полагаем, что разработка, создание и внедрение новой и более дешевой неинвазивной технологии магнитотерапии может иметь не только научно-практическое, но и социально-экономическое значение.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проанализированы результаты включения неинвазивной аутогемомагнитотерапии в комплексное лечение 55 больных с распространенным атеросклерозом. Контрольную группу составили 38 пациентов с аналогичной патологией. Критериями отбора пациентов для формирования групп наблюдения были клинические диагнозы атеросклеротического поражения артерий сердца, сосудов головного мозга и сосудов нижних конечностей.

Клиническими формами заболевания являются ишемическая болезнь сердца (ИБС), включающая в себя стабильную стенокардию напряжения I–III функциональных классов, атеросклеротический и постинфарктный кардиосклероз; недостаточность кровообращения 0–2а по классификации Н.М.Мясникова (или 1–3 по Нью-Йоркской классификации); ишемическая болезнь мозга (ИБМ) включает в себя дисциркуляторную атеросклеротическую энцефалопатию 1–2 ст., последствия перенесенного ишемического инсульта; облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей 1–2 ст.; сочетанное поражение артериальных сосудов двух и более областей тела; возраст 40–65 лет.

Для установления диагноза применялись клинические, лабораторные и инструментальные методы.

Лабораторные методы включали в себя исследование общего анализа крови на гематологическом анализаторе «ADVIA-120» (США), использующем принцип двухмерного светорассеивания при воздействии на каждую клетку лазерного излучения; определение параметров коагулограммы (АЧТВ, ПТИ, ТВ, фибриноген) осуществлялось на гемокоагулометре «Solar» (РБ) с использованием наборов фирмы «Carmai» (Польша); изучение функционального состояния тромбоцитарного звена гемостаза проводилось с помощью серий агрегатограмм с индусерами: АДФ (1 мкл и 2,5 мкл) и адреналин (2,5 мкл), фотометрическим методом на агрегометре «Solar» (РБ); определение липидограммы (α -, β -липопротеидов, триглицеридов) осуществлялось на биохимическом анализаторе «TECHNICON RA-XT» (США) с использованием наборов реагентов фирмы «ECO-MED-POLL» (Англия); уровни содержания цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α определяли с помощью наборов для ИФА (ИБОХ, РБ); исследование состояния перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы (содержание малонового диальдегида и супероксиддисмутазы) — спектрофотометрическим методом.

Инструментальные методы исследования включали в себя исследование центральной гемодинамики, реовазографию (РВГ) сосудов нижних конечностей с использованием аппаратно-программного комплекса РПЦ2–02 «Импекард» (РБ); ЭКГ (аппарат «Schiller», Швейцария); УЗИ сердца и магистральных сосудов с помощью аппарата ультразвуковой диагностики «НР» (США).

Больным основной и контрольной групп наряду с НАГМТ проводилась базовая медикаментозная терапия с включением нитратов, β -адреноблокаторов, блокаторов кальциевых каналов, антиагрегантов, производных никотиновой кислоты, ингибиторов АПФ, препаратов, улучшающих метаболизм кардиомиоцитов, и проч.

Воздействие переменного магнитного поля осуществлялось при размещении индуктора ИАМВ-7 аппарата «ГемоСпок» (компания «ИнтерСпок») на коже regio cubitalis в проекции крупных сосудов. Эффективная индукция составляла 70 ± 20 мТ, время воздействия — 20 мин. Курс лечения — 8–10 процедур, проводимых ежедневно.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническое улучшение (снижение интенсивности загрудинных болей, головокружения, шума в ушах, слабости, увеличение проходимого расстояния, улучшение памяти) после лечения отметил 51 (92,5%) пациент основной группы, 4 больных расценили результат лечения как «без изменений». Из 38 больных с исходно повышенным артериальным давлением у 34 (89,5%) отмечено его снижение в среднем на 25–35%. В контрольной группе клиническое улучшение отмечено у 43 (67,9%) человек.

У больных основной группы (в отличие от контрольной) в результате лечения достоверно снизился показатель общего периферического кровообращения на 39%.

У больных опытной группы достоверно увеличилось активированное частичное тромбиновое время (с 28,1 с до 32,9 с, $p < 0,05$), уменьшился протромбиновый индекс (с 0,92 до 0,86, $p \leq 0,05$), увеличилась средняя концентрация тромбоцита (с 250,3 до 275,0 $p < 0,05$); снизился показатель агрегированных тромбоцитов (со 102 до 77, $p < 0,05$), уменьшилось содержание больших тромбоцитов (с 6,3 до 5,2, $p < 0,05$), т. е. наблюдалась явная положительная динамика гемостазиологической картины.

У больных основной группы, в отличие от контрольной, достоверно снизился уровень содержания общего холестерина (с 6,62 до 5,75, $p < 0,05$).

После проведения низкочастотной гемагнитотерапии (НГМТ) наблюдалось наиболее выраженное снижение содержания ИЛ-1 β , ИЛ-2 и ФНО- α (таблица).

Так, концентрация ИЛ-2 снизилась после НГМТ у 42,9% больных основной группы, тогда

Таблица
Число больных (%) в основной и контрольной группах, у которых отмечено снижение уровня основных провоспалительных цитокинов после лечения

Цитокины	Группы больных	
	основная	контрольная
Интерлейкин-2	42,9	10,0
Интерлейкин-1 β	85,7	37,5
ФНО- α	66,7	27,3

как в контрольной группе (после курса базовой медикаментозной терапии) снижение этого показателя отмечено только у 10% пациентов. Аналогичная разница отмечена в динамике показателей содержания ИЛ-1 β и ФНО- α .

В основной группе после курса магнитотерапии достоверно снизилось содержание малонового диальдегида (с 14,1 до 11,3 нмоль/л) и возросла активность супероксиддисмутазы (с 63,4 до 79,3 ед./мл).

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют об усилении эффек-

тивности базовой медикаментозной терапии у больных с распространенным атеросклерозом при включении в курс лечения неинвазивной аутогемомагнитотерапии. Клинический эффект магнитотерапии заключается в восстановлении функционирования гомеостатических систем, нарушения которого лежат в основе патогенеза распространенного атеросклероза, и базируется на гипотензивном, гипокоагуляционном, атромбогенном, антиоксидантном, противовоспалительном и гипохолестеринемическом механизмах.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Климов А.Н., Никульчева Н.Г.* Липиды, липопротеиды и атеросклероз.— СПб.: Питер, 1995.— 298 с.
2. *Демецкий А.М., Чернов В.Н., Попова Л.И.* Введение в медицинскую магнитологию.— Ростов-на-Дону: Изд-во Ростовского университета, 1991.— 96 с.

Поступила в редакцию 1.08.2004 г.
Рецензент *А.М. Зайчик*.

ДИСКУССИЯ

УДК 615.9.034.08:616-099

К ВОПРОСУ О РАСПРОСТРАНЕННЫХ ОШИБКАХ В ПОКАЗАНИЯХ И ТАКТИКЕ ПРИМЕНЕНИЯ ЭФФЕРЕНТНЫХ МЕТОДОВ ДЕТОКСИКАЦИИ ПРИ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЯХ

Е.А.Лужников, Ю.С.Гольдфарб

НИИ скорой помощи им. Н.В.Склифосовского, Москва, Россия

ON WIDESPREAD MISTAKES IN INDICATIONS AND TACTICS OF USING EFFERENT METHODS OF DETOXIFICATION IN ACUTE INTOXICATION

E.A.Luzhnikov, Yu.S.Goldfarb

Scientific research institute of emergency care named after N.V.Sklifosovsky, Moscow, Russia

© Е.А.Лужников, Ю.С.Гольдфарб, 2005 г.

Описаны типичные ошибки, допускаемые при проведении лечебно-диагностических мероприятий у больных с острыми экзогенными отравлениями. На примере лечения более 100 000 пациентов показана необходимость формирования показаний к использованию эфферентных методов детоксикации и физико-химической гемотерапии с учетом стадийности течения острых отравлений, их клинико-лабораторных проявлений и физико-химических свойств токсиантов. Особое внимание уделено необходимости максимально раннего начала детоксикационных мероприятий и обеспечения безопасности экстракорпоральной детоксикации.

Typical mistakes made in carrying out medico-diagnostic measures in patients with acute exogenous intoxication are described. By the example of treating more than 100 000 patients the necessity of forming indications for the use of efferent methods of detoxification and physical and chemical hematotherapy with regard to the stage of the course of acute intoxication, their clinical and laboratory manifestations and physical and chemical characteristics of toxicants is shown. Special attention is paid to the necessity of starting detoxification measures as early as possible and providing safety of extracorporeal detoxification.

Совершенствование эфферентной терапии (ЭТ), являющейся основой лечения тяжелых форм острых отравлений, представляет постоянный интерес для специалистов в области клинической токсикологии. К настоящему времени в этом направлении достигнуты значительные успехи, позволяющие существенно улучшить исходы при острых отравлениях [1–8]. Аналогичные попытки предприняты также в статье А.Е.Сосюкина и соавт. (2004) [9], где, наряду со справедливыми положениями, которых придерживаются большинство клинических токсикологов, имеются типичные ошибки, прежде всего, связанные с оценкой показаний к применению ЭТ, что, на наш взгляд, требует специального обсуждения.

К таким ошибкам относятся следующие положения, сформулированные чисто эмпирически, без убедительных клинических доказательств:

1) сознательное ожидание появления доказательств неэффективности традиционной интен-

сивной симптоматической терапии, что, как правило, влечет за собой присоединение тяжелых осложнений, в свою очередь, ограничивающих саму возможность применения ЭТ;

2) указание на прием потенциально летальной дозы лекарственных препаратов, которое не может быть признано объективным критерием в связи с ненадежностью данных анамнеза, а также их частым отсутствием;

3) переоценка значимости данных лабораторного исследования, свидетельствующих о наличии критических концентраций токсиканта в крови, без учета индивидуальных клинических проявлений отравления (возраст больного, ситуационная токсичность и др.).

В упомянутой выше статье прежде всего обращает на себя внимание отсутствие четкой позиции авторов по отношению к выбору методов эфферентной терапии. При этом не учитывается наличие в составе комплекса детоксикационных технологий двух основных групп [10]:

а) методов, направленных на стимуляцию естественных процессов детоксикации, используемых при легких и среднетяжелых отравлениях;

б) методов искусственной детоксикации организма, применяемых при тяжелых отравлениях.

Методы второй группы, особенно сорбционно-диализные, обладают гораздо более выраженным детоксикационным эффектом, обусловленным созданием дополнительного канала выведения токсикантов, и поэтому показания к использованию того или иного способа детоксикационной терапии должны устанавливаться после получения данных лабораторного исследования об их виде и концентрации в крови.

Многолетней практикой доказано, что основой наиболее эффективного применения методов ЭТ является ее начало в ранней (токсикогенной) стадии отравления, когда экзогенный токсикант присутствует в биосредах организма. В соматогенной стадии, после очищения организма от ксенобиотиков, лечебные мероприятия направлены на коррекцию органных нарушений, вызванных химической травмой, а также на ликвидацию эндотоксикоза, на фоне которого развиваются указанные нарушения. Наш опыт свидетельствует о высокой терапевтической эффективности в этих случаях физико-химической гемотерапии, детоксикационное действие которой преимущественно реализуется за счет стимуляции с ее помощью процессов естественной детоксикации организма, что происходит благодаря одновременному более полноценному восстановлению показателей гомеостаза (гемореологических, иммунных и др.) [11].

Кроме того, в этом аспекте чрезвычайно важен учет фактора времени. На обеих стадиях острых отравлений раннее начало детоксикационных мероприятий обеспечивает наиболее благоприятное течение заболевания: в токсикогенной стадии без развития необратимых системных нарушений (экзотоксический шок, острая дыхательная недостаточность и др.), а в соматогенной — без формирования опасных для жизни органных осложнений в виде гепато- и нефропатии, токсико-гипоксической энцефалопатии и пневмоний. В соответствии с этим абсолютными (убедительными) показаниями для использования ЭТ в токсикогенной стадии являются не только смертельные, но и близкие к ним критические концентрации токсиканта в крови при наличии клинической картины среднетяжелой и тяжелой степени отравления. При этом первостепенную важность имеет неотложное использование ЭТ, в то время как в статье предлагается недопустимая, на наш взгляд, выжидательная тактика лечения, основанная на длительном наблюдении за больными до установления неэффективности традиционных методов лечения,

что признается в качестве одного из основных показаний к началу эфферентной терапии. Наш опыт лечения более 100 000 больных свидетельствует о бесперспективности такого подхода и о безусловном преимуществе активной тактики лечения, когда своевременное применение методов искусственной детоксикации в токсикогенной стадии является лучшим способом профилактики развития эндотоксикоза в соматогенной стадии.

Таким образом, успешное лечение экзо- и эндотоксикоза обеспечивается ранним началом детоксикационных мероприятий. При этом в соматогенной стадии в качестве маркеров токсичности, свидетельствующих о развитии эндотоксикоза, используют изменения лабораторных показателей — содержания в крови молекул средней молекулярной массы, связывающей способности альбумина, лейкоцитарного индекса интоксикации и др. Совокупность приведенных выше обстоятельств и представляет, по нашему мнению, абсолютные показания к применению ЭТ на обеих стадиях отравлений.

Относительные же показания, как нам кажется, связаны с особенностями клинического состояния больных, требующего первоочередного проведения реанимационного пособия, положительные результаты которого, в свою очередь, призваны обеспечить использование детоксикационных мероприятий экстракорпорального характера. Что же касается таких методов ЭТ, как кишечный лаваж и перитонеальный диализ, то они, наряду с очищением организма от токсикантов, могут внести положительный вклад в коррекцию гемодинамических нарушений, вызванных, например, развитием экзотоксического шока.

Хотелось бы также обратить внимание на то, что в указанной работе А.Е.Сосюкина и соавт. приводится список веществ, отравления которыми служат показанием к применению тех или иных методов детоксикационной терапии. Нам представляется, что этот вопрос следует решать не исходя из индивидуальных названий препаратов, а учитывая их концентрацию в крови (дозы), групповую принадлежность и соответствующие ей физико-химические свойства (молекулярная масса, водорастворимость, прочность связи с белком и т. д.), а также объем распределения токсиканта в организме (при объеме распределения менее 1,0 л/кг показана гемосорбция, а при его значениях более 1,0 л/кг — диализные, фильтрационные и диализно-фильтрационные методы детоксикации).

Следует также отметить опасность рекомендаций, связанных с применением больших объемов гемосорбционной детоксикации, так как это может оказать неблагоприятное влияние на течение отравления при использовании некоторых сор-

бентов. Наш многолетний опыт показывает, что значительного улучшения токсикокинетики с одновременным повышением безопасности лечения можно достигнуть путем сочетанного и комбинированного использования эфферентных методов детоксикации и физико-химической гемотерапии (магнитной, ультрафиолетовой, лазерной гемотерапии и непрямой электрохимической детоксикации крови натрия гипохлоритом) [11, 12].

Кроме того, в клинической практике нами обнаружено, что проведение в токсикогенной стадии некоторых аферетических методов, в частности плазмафереза, не позволяет добиться эффек-

тивной детоксикации в связи с невысоким тотальным клиренсом токсикантов, имеющим место при малом объеме замещения плазмы, а также в результате прочной связи многих токсикантов с форменными элементами крови. Кроме того, использование аферетических методов экономически невыгодно.

Мы надеемся, что подобные дискуссии полезны, так как способствуют более рациональному использованию имеющегося на сегодняшний день широкого арсенала детоксикационных мероприятий и других методов лечения острых отравлений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лужников Е.А. Актуальные проблемы клинической токсикологии // Анест. и реаниматол.— 1995.— № 3.— С. 4–10.
2. Лужников Е.А., Гольдфарб Ю.С. Коррекция нарушений химического гомеостаза при острых экзогенных отравлениях // Эфферентная терапия.— 1995.— № 3.— С. 3–12.
3. Косоногов Л.Ф., Шаповалова Н.В., Струков М.А. и др. Вспомогательное кровообращение, эфферентная детоксикация и гипербарическая оксигенация при лечении экзотоксического шока // Анест. и реаниматол.— 1995.— № 3.— С. 26–29.
4. Новикова О.В., Дружинин Н.В., Кустовский А.В., Назаров А.В. Применение гемодиализа в интенсивной терапии отравлений фосфорорганическими инсектицидами // Анест. и реаниматол.— 1997.— № 1.— С. 74–76.
5. Гольдфарб Ю.С., Лужников Е.А., Ястребова Е.В. и др. Детоксикационные эффекты физико-химической гемотерапии при острых экзогенных отравлениях // Анест. и реаниматол.— 1998.— № 6.— С. 7–11.
6. Ливанов Г.А., Малахова М.Я., Великова В.Д. и др. Влияние гемосорбции на течение эндогенной интоксикации при острых тяжелых отравлениях нейротропными ядами // VII Всеросс. съезд анестезиол. и реаниматол.: Тез. докл.— СПб., 2000.— С. 157.
7. Лужников Е.А., Гольдфарб Ю.С., Мусселиус С.Г. Детоксикационная терапия: Руководство.— СПб.: Лань, 2000.— 192 с.
8. Лужников Е.А., Гольдфарб Ю.С., Марупов А.М. Особенности диагностики и лечения синдрома эндотоксикоза при острых отравлениях химической этиологии // Анест. и реаниматол.— 2002.— № 2.— С. 9–14.
9. Сосюкин А.Е., Костюченко А.Л., Бельских А.Н. и др. Современная эфферентная терапия в клинической токсикологии // Эфферентная терапия.— 2004.— № 3.— С. 69–71.
10. Лужников Е.А. Клиническая токсикология.— М.: Медицина, 1999.— 416 с.
11. Лужников Е.А., Гольдфарб Ю.С. Физиогемотерапия острых отравлений.— М.: Медпрактика-М, 2002.— 200 с.
12. Гольдфарб Ю.С. Физико-химические методы гемотерапии при экзо- и эндотоксикозах // Анест. и реаниматол.— 1995.— № 3.— С. 48–55.

Поступила в редакцию 17.05.2005 г.
Рецензент В.В.Шилов.

Правила оформления статей

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

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

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

Объем статьи не должен превышать:

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

Статья должна иметь следующие разделы.

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

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

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

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

Таблицы. Каждая таблица должна иметь номер и название.

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

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

Примеры:

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

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

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

Мы рады всем Вашим статьям, представленным в наш журнал!

«ЭФФЕРЕНТНАЯ ТЕРАПИЯ»

Свидетельство о регистрации № 014112 от 04.10.95 г.

Оригинал-макет подготовлен ООО «ПринтЛайн».

Подписано в печать 19.08.05 г. Формат 60×90^{1/8}. Бумага Офсетная. Гарнитура Newton. Печать офсетная. Усл. печ. л. 10. Тираж 1000 экз. Цена договорная.

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

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