

Дифференциальная Терапия

ТОМ 13
2007 **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

СОВРЕМЕННЫЙ НЕФРОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР СПБМАПО <i>Н.А.Беляков, А.К.Гуревич</i>	3		
ЭФФЕРЕНТНАЯ ТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ НАРУШЕНИЙ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ — БОЛЕЗНЕЙ НАКОПЛЕНИЯ Сообщение 2. Эфферентная терапия подагры и атерогенных гиперлипидемий <i>А.А.Соколов</i>	13	EFFERENT THERAPY IN TREATMENT OF METABOLIC DISORDERS — STORAGE DISEASES Report 2. Efferent therapy of gout and atherogenic hyperlipidemias <i>A.A.Sokolov</i>	
ОЦЕНКА ДИНАМИКИ ПОГЛОЩЕНИЯ СОРБЕНТАМИ ВЕЩЕСТВ СРЕДНЕЙ И НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНОЙ МАССЫ, ФИКСИРУЕМЫХ НА РАЗНЫХ ДЛИНАХ ВОЛН <i>А.К.Мартынов, А.В.Соломенников, Н.А.Арсениев, Е.П.Тоскуева, С.М.Игнатьева, Н.Г.Сенина, Г.А.Бабенко</i>	26	EVALUATION OF ADSORPTION OF MIDDLE- AND LOW MOLECULAR WEIGHT SUBSTANCES, MEASURED ON DIFFERENT WAVE LENGTHS, BY SORBENTS <i>A.K.Martynov, A.V.Solomennikov, N.A.Arseniev, E.P.Toskueva, S.M.Ignatieva, N.G.Senina, G.A.Babenko</i>	
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЛАЗЕРОТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ПНЕВМОНИЕЙ <i>У.Р.Фархутдинов</i>	32	LASER THERAPY IN COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH PNEUMONIA <i>U.R.Farkhutdinov</i>	
ЭФФЕРЕНТНЫЕ МЕТОДЫ В ЛЕЧЕНИИ АУТОИММУННОГО БЕСПЛОДИЯ У МУЖЧИН <i>Д.Г.Кореньков, В.Е.Марусанов</i>	37	EFFERENT METHODS OF TREATMENT FOR MALE AUTOIMMUNE INFERTILITY <i>D.G.Korenkov, V.E.Marusanov</i>	
ЗНАЧЕНИЕ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ПАРЕЗА КИШЕЧНИКА И СОРБЦИОННЫХ МЕТОДОВ ЕГО ЛЕЧЕНИЯ ПРИ ДЕСТРУКТИВНОМ ПАНКРЕАТИТЕ, ОСЛОЖНЕННОМ ФЕРМЕНТАТИВНЫМ ПЕРИТОНИТОМ <i>С.Х.Каримов, М.А.Кацадзе, С.Ф.Свиньин, Р.Р.Алимов</i>	48	ROLE OF EARLY DIAGNOSIS OF GUT PARESIS AND ITS TREATMENT BY SORPTION IN DESTRUCTIVE PANCREATITIS, COMPLICATED BY ENZYME-INDUCED PERITONITIS <i>S.H.Karimov, M.A.Katsadze, S.F.Svinyin, R.R.Alimov</i>	
АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ ТЕРАПИЯ И ДИНАМИКА ЭНДОТОКСЕМИИ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ТЯЖЕЛОЙ ОЖОГОВОЙ ТРАВМЫ У ДЕТЕЙ <i>Р.В.Боcharов, А.Л.Солнышко</i>	53	ANTICOAGULANT THERAPY AND THE PROGRES- SION OF ENDOTOXEMIA IN ACUTE PERIOD OF SEVERE BURN INJURY IN CHILDREN <i>R.W.Bocharov, A.L.Solnyshko</i>	
ЛИМФАТИЧЕСКИЙ РЕГИОН ТОНКОЙ КИШКИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ АБДОМИНАЛЬНОЙ ИШЕМИИ — РЕПЕРФУЗИИ В УСЛОВИЯХ ФАРМАКО- И ФИТОКОРРЕКЦИИ <i>Е.С.Казакова, О.В.Казakov, В.В.Асташов</i>	58	LYMPHATIC AREA OF SMALL BOWEL IN EXPERIMENTAL ABDOMINAL ISCHEMIA — REPERFUSION IN CONDITIONS OF PHARMACO- AND PHITOCORRECTION <i>E.S.Kazakova, O.V.Kazakov, V.V.Astashov</i>	
РОЛЬ ЛИМФАТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ В МЕХАНИЗМЕ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО ГОМЕОСТАЗА В УСЛОВИЯХ МОДЕЛИ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА И ЕГО КОРРЕКЦИИ <i>Т.А.Асташова, М.Б.Васильева, В.В.Асташов, С.В.Морозов</i>	64	THE ROLE OF LYMPHATIC SYSTEM IN THE MECHANISM OF OXIDIZING HOMEOSTASIS UNDER CONDITIONS OF ACUTE PANCREATITIS MODEL AND ITS CORRECTION <i>T.A.Astashova, M.B.Vasil'eva, V.V.Astashov, S.V.Morozov</i>	
РОЛЬ ЛАЗЕРОТЕРАПИИ В КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ УРОДИНАМИКИ И МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ У ЖЕНЩИН ХРОНИЧЕСКИМ ЦИСТИТОМ <i>Б.А.Неймарк</i>	70	LASER AS A THERAPY METHOD FOR URODYNAMIC AND MICROCIRCULATION DISTURBANCES IN WOMEN WITH CHRONIC CYSTITIS <i>B.A.Neimark</i>	
К 125-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ АКАДЕМИКА Л.А.ОРБЕЛИ <i>А.М.Зайчик, Г.М.Рощина</i>	74		

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

Тел./факс: (812) 445-01-59, факс: (812) 273-00-39. e-mail: gonchar@maps.spb.ru
Подписной индекс: 18030 (по каталогу «Роспечать»), 78582 (по каталогу «Пресс-Информ»).

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК 616.6:005.7:378.046.4

СОВРЕМЕННЫЙ НЕФРОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР СПБМАПО

Н.А.Беляков, А.К.Гуревич

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, Россия

© Н.А.Беляков, А.К.Гуревич, 2007 г.

Не подвергается сомнению тот факт, что нефрологическая помощь, особенно в части заместительной почечной терапии (ЗПТ), является дорогостоящей высокотехнологичной помощью. В еще большей степени это касается отдельных категорий больных, а именно: страдающих сахарным диабетом, сердечной недостаточностью, другими тяжелыми сопутствующими заболеваниями [1]. Рассмотрим целесообразность создания нефрологического центра с ЗПТ для лечения больных сахарным диабетом с нескольких позиций.

ОБЕСПЕЧЕННОСТЬ ДИАЛИЗНОЙ ПОМОЩЬЮ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ [2]

К моменту проектирования нефрологического центра в СПбМАПО на 31.12.2003 г. в России ЗПТ получали всего 13 175 больных, страдавших терминальной хронической почечной недостаточностью (ХПН), что на 1361 человека больше, чем в январе 2003 г. Темп прироста больных в 2003 г. составил 11%, что несколько превышает среднегодовой рост в 9% за 1999–2002 гг. Показатель распространенности терминальной ХПН, т. е. число больных, обеспеченных ЗПТ, в пересчете на 1 млн. населения, в среднем по России возрос с 81,4 в 2002 г. до 90,9 на 31.12.2003 г. Число так называемых «новых» больных, начавших ЗПТ в 2003 г., составило 2786 человек, из которых 2469 (88%) больным начали лечение программным гемодиализом (ГД) и только 317 (11%) — перитонеальным диализом (ПД). На 31.12.2003 г. всего диализом лечились 10 002 человека, на 1204 (13%) человека больше, чем в 2002 г. Обеспеченность диализом в целом составила 69 больных на 1 миллион населения, что было выше показателя 2002 г. — 60,6 больных на 1 миллион населения.

В общей структуре диализной терапии по-прежнему доминировал ГД, удельный вес, которого оставался на уровне 93%, в то время как доля ПД (как правило, постоянного амбулаторного перитонеального диализа) была равна 7%, что практически не отличается от данных предыдущих лет. Сохраняется опасная тенденция к замедлению роста количества почечной аллотрансплантации (АТП): если за 1999 г. «прирост» больных с АТП

составил 12,0%, то за 2000 г. — 9,9%, за 2001 и 2002 гг. — 8,9%, а за 2003 г. — 5,2%.

В большинстве регионов Российской Федерации за время существования регистра прослеживается отчетливая тенденция к развитию заместительной почечной терапии. При этом следует отметить выраженные различия в обеспеченности ЗПТ между субъектами Российской Федерации с широким диапазоном ее показателей — от 0–30 до 156–267 больных на 1 миллион. Наибольшую озабоченность вызывает ситуация в регионах, где обеспеченность ЗПТ не только не превышает среднего уровня по России, но и существенно не увеличилась за последние годы.

Максимальный рост обеспеченности за 2003 г. наблюдался в Дальневосточном и Уральском ФО — на 17,8% и 16,6% соответственно. Далее следовали Северо-Западный (на 15,0%), Центральный (на 13,9%), Южный (на 13,0%) и Приволжский (на 11,5%) ФО. Рост обеспеченности в Москве и Санкт-Петербурге составил 9,6% и 6,0% соответственно. В целом можно отметить, что в процентном отношении прирост обеспеченности ЗПТ в 2003 г. по отношению к 1998 г. был наиболее выражен в регионах с исходно низким уровнем помощи населению, что позволяет говорить о хотя и медленном, но улучшении ситуации в наиболее проблемных регионах.

Несмотря на общий рост обеспеченности ЗПТ, можно отметить крайнюю его неравномерность в пределах одного федерального округа. Так, в Центральном ФО отмечалась почти семикратная разница в уровне обеспеченности между отдельными регионами. Пятилетний прирост обеспеченности по Центральному ФО был минимальным в Тульской, Курской, Ивановской и Рязанской областях и максимальным в Москве, Воронежской, Ярославской, Московской и Калужской областях.

По Северо-Западному ФО различия в уровне обеспеченности ЗПТ были более чем четырехкратными. Лидерами роста являлись республика Карелия и Мурманская область.

Обеспеченность по Южному ФО различалась в 8,5 раз. Практически шестикратной была разница в обеспеченности между регионами Приволжского ФО.

В Уральском ФО различия были почти четырехкратными, минимальный пятилетний рост отмечался в Курганской и Челябинской областях, а максимальный — в Ханты-Мансийском автономном округе.

По Сибирскому ФО различия в обеспеченности ЗПТ достигали 46-кратных значений, при этом в Алтайском крае и республике Алтай обеспеченность ЗПТ за пять лет практически не изменилась, а максимальный прирост отмечался в Таймырском автономном округе.

В Дальневосточном ФО разница в уровне обеспеченности отдельных регионов была более чем пятикратной. Следует сказать, что в республиках Алтай и Чечня, Агинском Бурятском и Чукотском автономном округах ЗПТ ограничивалась только трансплантацией почки, в то время как диализное лечение терминальной ХПН отсутствовало.

Изменение этой ситуации возможно только при целенаправленном развитии заместительной почечной терапии на всей территории Российской Федерации, которое будет наиболее продуктивным в рамках федеральной и региональных программ, направленных на обеспечение всех нуждающихся в ЗПТ пациентов в любом регионе России.

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ И ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ПОЧЕЧНАЯ ТЕРАПИЯ

Превалентность сахарного диабета, особенно 2-го типа, увеличивается с каждым годом, и во многих странах, в том числе в России, сахарный диабет выходит в число наиболее частых причин развития хронической болезни почек. В настоящее время в мире 189 миллионов пациентов, страдающих сахарным диабетом, и к 2025 году ожидается увеличение их числа до 324 миллионов.

Согласно рекомендациям Международного общества нефрологов, больные с IV стадией (скорость клубочковой фильтрации 15–29 мл/мин) и с V стадией (скорость клубочковой фильтрации менее 15 мл/мин или ЗПТ) хронической болезни почек должны находиться под наблюдением нефролога.

Важную роль играет профилактика прогрессирования диабетической нефропатии, ключевыми компонентами которой являются нормализация артериального давления, контроль концентрации сахара крови и устранение протеинурии всеми доступными фармакологическими и нефармакологическими средствами.

Пациенты, страдающие сахарным диабетом, имеют сопутствующую патологию, свойственную пожилому возрасту (заболевания периферических сосудов, инсульта). В предшествующие годы наблюдалась сравнительно низкая выжива-

емость таких больных на диализе; кроме того, возможность трансплантации почки таким пациентам также была весьма ограничена.

Заместительная почечная терапия у пациентов с сахарным диабетом должна начинаться раньше, чем у больных без сахарного диабета. В частности, абсолютными показаниями к началу заместительной терапии являются перикардит, тошнота, рвота, резистентная к диуретикам гипергидратация, тяжелый ацидоз, повышенная кровоточивость, нарушение питания, нейропатия. В настоящее время разработаны и внедрены различные методы ЗПТ, включающие в себя гемодиализ, перитонеальный диализ и трансплантацию почки.

У больных с сахарным диабетом в качестве метода заместительной почечной терапии наиболее часто применяется гемодиализ. Наиболее важным независимым фактором, определяющим выживаемость пациентов на гемодиализе, остается возраст; существенную роль также играют гипертрофия левого желудочка сердца, артериальная гипертензия, гиперволемия и хроническая анемия. Более того, наблюдается корреляция между снижением выживаемости и артериальной кальцификацией, синдромом нарушенного питания, желудочно-кишечными расстройствами.

Чрезвычайно важным фактором является сосудистый доступ. Своевременному началу ЗПТ способствует своевременное формирование сосудистого доступа для гемодиализа (артерио-венозная фистула, сосудистый протез) или имплантация перитонеального катетера для перитонеального диализа.

Больные с сахарным диабетом нуждаются в большем объеме гемодиализа, а именно фактический КТ/V должен составлять не менее 1,4 (по сравнению с 1,2 для больных без сахарного диабета). Другой важной альтернативой является применение гемодиализа как метода, обеспечивающего более стабильную гемодинамику и более высокие клиренсные характеристики. При применении гемодиализа и гемодиализации у больных с сахарным диабетом также целесообразно использовать аппараты «Искусственная почка», оснащенные блоками контроля температуры крови и объема циркулирующей крови.

Перитонеальный диализ является широко применяемым во всем мире методом заместительной почечной терапии, в том числе у больных с сахарным диабетом. Наиболее часто в качестве начальной терапии применяется постоянный амбулаторный перитонеальный диализ (CAPD), альтернативой которому может служить аппаратный перитонеальный диализ (APD). Наряду с несомненными преимуществами метода перитонеального диализа (гемодинамическая стабильность, возможность проведения терапии на дому, более свободный режим питания и потребления

жидкости, относительная дешевизна), существуют и недостатки, осложняющие применения данного метода у больных с сахарным диабетом (дополнительное поступление глюкозы и повышение энергетической ценности рациона, риск развития инфекционных осложнений, накопление конечных продуктов гликолиза).

Важным фактом является отсутствие разницы в частоте возникновения инфекционных осложнений у больных с сахарным диабетом и не страдающих данной патологией.

При проведении заместительной терапии методом перитонеального диализа возможно постепенное увеличение его дозы по мере утраты остаточной функции почек с тем, чтобы недельный Kt/V по мочевины составлял не менее 2,0, что примерно соответствует почечному клиренсу мочевины 7 мл/мин и почечному клиренсу креатинина между 9 мл/мин и 14 мл/мин, при этом скорость клубочковой фильтрации (рассчитанная как среднее арифметическое клиренсов мочевины и креатинина) составит около 10,5 мл/мин.

Важным аспектом является обеспечение полноценного качественного лабораторного и инструментального обследования пациентов, получающих заместительную почечную терапию.

Появляются все более убедительные доказательства лучшей выживаемости и качества жизни пациентов с сахарным диабетом и терминальной почечной недостаточностью после выполнения трансплантации почки или почки и поджелудочной железы (при сахарном диабете 1-го типа) по сравнению с диализными методами.

У пациентов с сахарным диабетом 1-го типа целесообразно выполнять одновременную пересадку почки и поджелудочной железы. В том случае, если сосудистая патология, в частности, ишемическая болезнь сердца, препятствует одновременной пересадке органов, то показано выполнение пересадки почки с последующей возможной пересадкой β -клеток поджелудочной железы.

У пациентов, страдающих сахарным диабетом 2-го типа, пересадка поджелудочной железы не показана, поскольку у них нет абсолютного дефицита инсулина; таким пациентам может выполняться пересадка почки как метод заместительной почечной терапии при отсутствии противопоказаний (в особенности, выраженной сосудистой патологии), при этом возраст больного не должен играть принципиальной роли.

Современная иммуносупрессивная терапия (в частности, схемы без применения стероидных препаратов) позволяет в меньшей степени влиять на контроль гликемии.

Таким образом, пациентам необходимо предлагать интегрированный подход к заместительной почечной терапии, при этом предпочтение должно отдаваться началу лечения методом пе-

ритонеального диализа и переводом на гемодиализ при невозможности продолжения заместительной терапии методом перитонеального диализа (нарушение транспортных свойств брюшины, частые инфекционные осложнения, нежелание больного). В течение всего периода лечения диализом больной должен, при отсутствии противопоказаний, оставаться в листе ожидания почечного трансплантата.

Все это обуславливает необходимость создания единой функциональной структуры — нефрологического центра, обеспечивающего качественное и преемственное оказание специализированной медицинской помощи пациентам, страдающим заболеваниями почек. Нефрологический центр должен обеспечивать динамическое наблюдение, лечение и профилактику прогрессирования заболевания почек, диализную заместительную почечную терапию, подготовку к трансплантации и последующее наблюдение за пациентами с функционирующим почечным трансплантатом. Для достижения этих целей в составе нефрологического центра целесообразно выделять нефрологическое отделение, отделение диализа и вспомогательные структуры.

ОТКРЫТИЕ НЕФРОЛОГИЧЕСКОГО ЦЕНТРА

10 марта 2006 года в Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования (СПбМАПО) был открыт Нефрологический центр в составе НИИ эндокринологии, на примере которого мы будем обсуждать потребность в помещениях, оборудовании, штатное расписание, взаимодействие со вспомогательными структурами и смежными специальностями, подходы к финансированию.

ПОМЕЩЕНИЯ НЕФРОЛОГИЧЕСКОГО ЦЕНТРА

Нефрологический центр расположен на четырех этажах корпуса имени Э.Э.Эйхвальда, реконструированном в 2004–2006 годах (рис. 1).



Рис. 1. Общий вид корпуса им. Э.Э.Эйхвальд.

В цокольном этаже располагаются вспомогательные помещения (раздевалки для персонала и амбулаторных пациентов, санитарные узлы, складские помещения), а также помещения для приготовления концентрата, водоподготовка и кабинеты старших сестер и комната отдыха персонала. Хотелось бы обратить особое внимание на значительную потребность диализной службы в помещениях для складирования расходного имущества — на одного пациента, получающего заместительную почечную терапию, требуется не менее 2 кв.м. складской площади.

На 1-м этаже развернут нефрологический стационар на 19 коек. Все палаты (а это помещения на 1, 2, 3 и 4 больных) оборудованы современной сантехникой, телефонной связью, телевизорами и переговорной системой для вызова медицинского персонала (рис. 2). Кроме того, в соответствии с регламентирующими требованиями, отделение имеет процедурную, клизменную, санитарные помещения, помещения для хранения инвентаря для уборки и буфетную.



Рис. 2. Общий вид нефрологического отделения.

На 2-м этаже размещено отделение диализа. В отделении диализа размещены собственно 3 зала для гемодиализа (с возможностью изоляции пациентов-носителей вирусов гепатита В и С) (рис. 3), кабинет перитонеального диализа, про-



Рис. 3. Диализный зал.

цедурная, кабинет гемафереза, буфетная, комната инженеров, санузлы и вспомогательные помещения, предназначенные для хранения оперативного запаса расходных материалов и хранения инвентаря для уборки.

На 3-м, мансардном, этаже оборудованы административные помещения (рис. 4): кабинеты заведующего центром, заведующих отделениями, профессоров-консультантов, ординаторская, конференц-зал.



Рис. 4. Общий вид административного этажа.

Такое распределение помещений не только соответствует требованиям регламентирующих документов, но и обеспечивает удобство повседневной работы персонала, минимизирует пересекающиеся потоки пациентов.

ОБОРУДОВАНИЕ НЕФРОЛОГИЧЕСКОГО ЦЕНТРА

Безусловно, выбор оборудования для отделения диализа является важнейшей задачей и должен соответствовать тем целям и стандартам, которые приняты в нефрологическом центре.

Ключевыми элементами оборудования являются:

- аппараты «Искусственная почка» (для проведения гемодиализа, гемофильтрации, гемодиализафильтрации) — 15 аппаратов по количеству диализных мест. В связи с необходимостью выполнения кардиопротективных конвективных процедур больным с тяжелой сопутствующей патологией (сахарный диабет, сердечная недостаточность), аппараты должны обеспечивать возможность проведения гемофильтрации и гемодиализафильтрации в режиме online, наряду с рутинным гемодиализом;

- система водоподготовки, которая должна включать в себя все неотъемлемые компоненты: угольный и песчаные фильтры, ионообменник, мембраны обратного осмоса, микрофильтры, ультрафиолетовый облучатель. Хотелось бы подчеркнуть важность обеспечения достаточного количества очищенной воды, соответствующей

требованиям к воде для диализа, а именно не менее 800 мл в минуту на каждое диализное место;

— весы электронные, обеспечивающие точное взвешивание пациентов, находящихся на диализе, до и после процедур гемодиализа. Для лежачих пациентов целесообразно иметь электронные кроватные весы;

— функциональные кровати (кресла) — по количеству диализных мест. Кровати (кресла) должны обеспечивать комфортное размещение пациента в ходе длительной (4–6 часов) процедуры гемодиализа (гемодиализации) и удобный доступ персонала к пациенту.

В качестве дополнительного оборудования, целесообразного в диализном отделении, хотелось бы отметить ионометр для оперативного, «у постели больного», определения электролитного состава крови и диализата. В том случае, если предполагается обеспечение заместительной почечной терапии нетранспортабельным пациентам, находящимся в других отделениях (например, реанимационном), не оснащенных подачей очищенной воды, то необходимо иметь аппаратуру для продолжительной перфузии.

Кабинет гемафереза, в свою очередь, должен быть оснащен аппаратурой, предназначенной для проведения соответствующих процедур.

Нефрологическое отделение, являясь по своей сути специализированным отделением терапевтического профиля, помимо обычной для терапевтического отделения аппаратуры, должно иметь аппарат для ультразвуковой диагностики, необходимый для проведения нефробиопсии.

ШТАТНАЯ СТРУКТУРА

Штатная структура нефрологического и диализного отделений определяется приказами

министерства здравоохранения и другими регламентирующими документами и зависит от количества стационарных коек (в нефрологическом отделении) и диализных мест (в отделении диализа).

Штатное расписание Нефрологического центра СПбМАПО представлено в табл. 1 и 2.

Штатное расписание регламентируется внутренними распоряжениями и документами (Положение о Центре, Положения об отделениях).

ЛАБОРАТОРНОЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ СО СМЕЖНЫМИ СПЕЦИАЛЬНОСТЯМИ

В работе нефрологического центра одним из важнейших компонентов является обеспечение своевременного лабораторного и функционального обследования больных, наряду с консультированием пациентов врачами-специалистами узкого профиля. Кратность обследований и консультаций пациентов представлена в табл. 3–7.

ФИНАНСИРОВАНИЕ ДИАЛИЗНОЙ СЛУЖБЫ

В настоящее время в мире распространены 3 схемы финансирования диализной помощи.

1. Система финансирования Beveridge (государственная система финансирования).
2. Система финансирования Bismarck (смешанная частно-государственная система).
3. Система частных страховых компаний.

Выбор той или иной системы финансирования диализной помощи (как и в целом здравоохранения) в различных странах определяется во многом исторически сложившимися социокультурными принципами. Так, в некоторых странах здравоохранение рассматривается как

Таблица 1

Штатное расписание нефрологического отделения

№ п/п	Наименование должности	Количество должностей
1	Заведующий отделением — врач-нефролог	1,0
2	Врач-нефролог	1,0
3	Врач-эндокринолог	1,0
	<i>Итого врачебных должностей</i>	3,0
4	Старшая медицинская сестра	1,0
5	Палатная медицинская сестра	4,5
6	Процедурная медицинская сестра	1,0
	<i>Итого должностей среднего медицинского персонала</i>	6,5
7	Сестра-хозяйка	1,0
8	Санитарка палатная	3,0
9	Буфетчица	2,0
	<i>Итого должностей младшего медицинского персонала</i>	6,0
	Всего	15,5

Таблица 2

Штатное расписание отделения диализа (в том числе, кабинета гемафереза)

№ п/п	Наименование должности	Количество должностей
1	Заведующий отделением, врач-нефролог	1,0
2	Врач-нефролог	4,0
3	Врач-анестезиолог-реаниматолог	1,0
	<i>Итого врачебных должностей</i>	6,0
4	Старшая медицинская сестра	1,0
5	Медсестра диализного зала	9,0
6	Медсестра перитонеального диализа	2,0
	<i>Итого должностей среднего медицинского персонала</i>	12,0
7	Сестра-хозяйка	1,0
8	Санитарка-уборщица	3,0
	<i>Итого должностей младшего медицинского персонала</i>	4,0
9	Инженер	2,0
10	Техник	1,0
	<i>Итого должностей инженерно-технического персонала</i>	3,0
	Всего	25,0

«совместная собственность», принадлежащая всем гражданам страны и обеспечивающая равнодоступность медицинской помощи вне зависимости от социального положения, возраста и других факторов. При этом происходит перераспределение ресурсов от молодых к старшему поколению, от более обеспеченных к менее обеспеченным, от менее нуждающихся в медицинской помощи к более нуждающимся. В других странах, более ориентированных на рыночные отношения во всех сферах, здравоохранение рассматривается как «товар», услуга, которая продается и покупается на свободном рынке. Эти рыночные стимулы позволяют обеспечить динамичное развитие системы здравоохранения и, часто, более эффективное использование доступных финансовых ресурсов.

Государственная система финансирования здравоохранения (Beveridge) в чистом виде представлена в таких странах, как Канада [3], Дания [4], Финляндия [5], Норвегия [6], Великобритания [7] и Швеция [8]. В рамках государственной системы частные диализные центры занимают значительную долю в Италии (27%) [9] и Испании (54%) [10]. В государственной системе финансирования осуществляется за счет прямых налоговых поступлений в бюджет министерства здравоохранения (или его эквивалента, как например, National Health System в Великобритании) с преимущественным оказанием помощи в государственных диализных центрах. При такой модели здравоохранение конкурирует с другими приоритетными направлениями за выделение средств в государственном бюджете.

Смешанная система финансирования здравоохранения (Bismarck) подразумевает значитель-

ную долю частных диализных центров и представлена в таких странах, как Швейцария (6%) [11], Австрия (15%) [12], Франция (32%) [13], Германия (35%) [14], Бельгия (40%) [15], Япония (78%) [16]. Из этого ряда несколько выбивается Голландия [17], в которой, несмотря на наличие смешанной (государственно-страховой) системы финансирования здравоохранения, законодательно разрешено функционирование только государственных диализных центров. Смешанная система финансирования подразумевает активное участие страховых компаний, в том числе фондов обязательного медицинского страхования. Диализная помощь оказывается как в государственных, так и в частных центрах. Такая система позволяет более гибко использовать доступные финансовые возможности.

Система частных страховых компаний в чистом виде представлена только в США [18]. При этом 23% диализных центров принадлежат государству в лице федеральных ведомственных структур и правительств штатов. Наряду с частным финансированием, государственное финансирование осуществляется через системы Medicare/Medicaid, обеспечивающие дорогостоящую медицинскую помощь гражданам с низкими финансовыми возможностями и (или) не имеющим полноценной медицинской страховки.

Система финансирования диализной помощи в России остается достаточно комплексной и не может быть формально отнесена ни к одной из существующих в мире в настоящий момент. Так, до последнего времени существовало три источника финансирования. Большая часть пациентов получала лечение в диализных центрах, обес-

Таблица 3

Лабораторное обследование больных при подготовке к диализу и проведению заместительной почечной терапии

№№ п/п	Показатель	Кратность проведения
1	Общий анализ крови (включая гематокрит, количество тромбоцитов)	1/мес.
2	Общий анализ мочи (при ее наличии)	1/мес.
3	Суточная потеря белка с мочой (при ее наличии)	1/мес.
4	Креатинин сыворотки крови	1/мес.
5	Мочевина сыворотки крови	1/мес.
6	Креатинин в суточной моче и клиренс креатинина	1/мес.
7	Мочевина в суточной моче и клиренс мочевины	1/мес.
8	Креатинин в диализате	1/мес.
9	Мочевина в диализате	1/мес.
10	Общий белок в диализате (у больных, получающих лечение методом перитонеального диализа)	1/мес.
11	Общий белок сыворотки крови	1/мес.
12	Альбумин сыворотки крови	1/мес.
13	АлАТ, АсАТ, ГГТП сыворотки крови	1/мес.
14	Билирубин сыворотки крови	1/мес.
15	Сахар сыворотки крови натощак	1/мес.
16	Протромбиновый индекс или МНО	1/мес.
17	Калий сыворотки крови	1/мес.
18	Натрий сыворотки крови	1/мес.
19	Кальций сыворотки крови	1/мес.
20	Фосфор сыворотки крови	1/мес.
21	Ферритин сыворотки крови	1/3 мес.
22	Общая железосвязывающая способность	1/3 мес.
23	Процент насыщения трансферрина	1/3 мес.
24	Холестерин сыворотки крови	1/3 мес.
25	Триглицериды сыворотки крови	1/3 мес.
26	Фенотипирование липидов	1/3 мес.
27	С-реактивный белок	1.3 мес.
28	Щелочная фосфатаза сыворотки крови	1/6 мес.
29	Амилаза сыворотки крови	1/6 мес.
30	Коагулограмма	1/6 мес.
31	Паратгормон сыворотки крови	1/6 мес.
32	HbsAg, HbsAb, HepCAb	1/6 мес.
33	Фенотипирование крови для трансплантации почки	1/6 мес.
34	HIV, RW	1/12 мес.
35	Группа крови и Rh-фактор	1/12 мес.
36	T3, T4, ТТГ	1/12 мес.
37	Гликозилированный гемоглобин (у больных сахарным диабетом)	1/6 мес.
38	Инсулин (для больных сахарным диабетом 2-го типа)	1/12 мес.
39	С-пептид (для больных сахарным диабетом 2-го типа)	1/12 мес.
40	Кортизол	1/12 мес.

печиваемых из региональных (республиканских, областных, городских для Москвы и Санкт-Петербурга) бюджетов. Значительная часть больных обеспечивалась лечением в центрах федерального подчинения и финансировалась из федерального бюджета по линии высокотехнологичной медицинской помощи. Некоторое количе-

ство больных продолжало лечение в ведомственных (например, подчиненных Министерству обороны) стационарах.

По организационной форме большинство организаций, обеспечивающих диализную помощь, являлось государственными учреждениями (федерального, регионального, муниципального подчи-

Таблица 4

Инструментальное обследование больных при подготовке к диализу и проведении заместительной почечной терапии

Метод обследования	Кратность в год	Цель обследования
Рентгенография грудной клетки	1	Границы сердца в динамике. Исключение перикардита, признаков застоя в легких, специфических изменений (туберкулез). Исключение остеопороза ключиц и позвоночника.
Рентгенография кистей и таза	1	Оценка степени остеопороза.
Ультразвуковая денситометрия костей	1	Оценка степени остеопороза.
Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек	1	Оценка размеров почек, состояния чашечно-лоханочной системы, исключение наличия кист, конкрементов. Оценка состояния печени, желчного пузыря, поджелудочной железы, селезенки.
ЭКГ	2	Определение наличия гипертрофии миокарда, исключение явлений коронарной недостаточности, кардиосклероза, нарушений ритма.
Эхокардиография	2	Оценка сократительной способности миокарда, состояния клапанного аппарата, исключение признаков перикардита, дисфункции левого желудочка.
Электромиография	1	Оценка степени полинейропатии.
Фиброгастродуоденоскопия	1	Оценка состояния вен пищевода и кардиального отдела желудка, слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки.

Таблица 5

Консультации специалистов при подготовке к диализу и проведении заместительной почечной терапии (не реже 1 раза в год)

Консультант	Цель консультации
Невропатолог	Определение степени полинейропатии. Оценка неврологического статуса с определением глубокой и вибрационной чувствительности, оценка результатов электромиографии.
Окулист	Описание глазного дна в динамике и определение степени ангиоретинопатии.
Трансплантолог	Оценка возможности трансплантации почки, постановка на учет (в лист ожидания), рекомендации по подготовке больных к предстоящей трансплантации и выполнению необходимых дополнительных исследований.
Стоматолог	Санация очагов инфекции в полости рта.
ЛОР	Санация очагов инфекции в ЛОР-органах.
Гинеколог	Исключение гинекологической патологии, рекомендации по лечению в случае ее выявления.
Эндокринолог	Оценка течения и терапии сахарного диабета. Оценка гормонального статуса. Рекомендации по контрацепции (для женщин).
Психотерапевт	Оценка психического и социального статуса.

нения). В то же время, наблюдался заметный рост количества частных центров, работающих по договору с региональными правительствами.

В настоящее время, Нефрологический центр СПбМАПО работает по прямым договорам (государственным контрактам) с Комитетами по здравоохранению Санкт-Петербурга и Ленинградской области по согласованным расценкам. Внедрение тендерных взаимоотношений между заказчиками медицинских услуг (региональ-

ми органами управления здравоохранением) и исполнителями (лечебными учреждениями различных форм собственности) будет в дальнейшем способствовать установлению реальных рыночных цен на все услуги, в том числе на заместительную почечную терапию.

Лечение части больных финансировалось по федеральной программе и, по-видимому, этот путь обеспечения имеет перспективу для многих клиник.

Таблица 6
Лабораторное обследование при экстренной госпитализации

№№ п/п	Показатель
1.	Общий анализ крови (включая гематокрит, количество тромбоцитов)
2.	Креатинин сыворотки крови
3.	Мочевина сыворотки крови
4.	Общий белок сыворотки крови
5.	Сахар сыворотки крови натощак
6.	Протромбиновый индекс или МНО
7.	Калий сыворотки крови
8.	Натрий сыворотки крови
9.	Кальций сыворотки крови
10.	Фосфор сыворотки крови

Таблица 7
Инструментальное обследование больных при экстренной госпитализации

Метод обследования	Цель обследования
Рентгенография грудной клетки	Границы сердца. Исключение перикардита, признаков застоя в легких, специфических изменений (туберкулез). Исключение остеопороза ключиц и позвоночника.
ЭКГ	Определение наличия гипертрофии миокарда, исключение явлений коронарной недостаточности, кардиосклероза, нарушений ритма.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в целом ситуация в России характеризуется:

1) явно недостаточной обеспеченностью нефрологической и диализной помощью населения Российской Федерации, составляющей в среднем лишь около 20%;

2) значительными различиями обеспеченности населения различных возрастных групп, при этом наименее защищенной оказывается группа населения старше 65 лет;

3) значительными региональными различиями в обеспеченности нефрологической и диализной помощью;

4) отсутствием единых государственных стандартов нефрологической и диализной помощи и, как следствие, различным качеством обеспечения заместительной почечной терапии в различных центрах;

5) преобладанием государственной формы собственности диализных центров;

6) отсутствием унифицированной системы финансирования диализной помощи.

Мы видим следующие пути решения проблемы:

1. Разработка приоритетной национальной программы обеспечения заместительной почечной терапии с целью гарантированного финансового обеспечения на федеральном уровне.

2. Разработка и внедрение стандарта нефрологической и диализной помощи на государственном уровне, единого для всех организаций, обеспечивающих заместительную почечную терапию, независимо от территориального расположения и формы собственности.

3. Определение и внедрение единой стоимости диализной терапии, гарантирующей соблюдение стандартов.

4. Внедрение тендерных отношений на оказание медицинской услуги по обеспечению диализом.

5. Поддержка развития как государственных, так и частных диализных центров. Равные экономические условия для всех центров, независимо от формы собственности.

6. Организация модельных и обучающих центров в регионах Российской Федерации, каким является Нефрологический центр НИИ эндокринологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bjorkman J.W., Altensteller Ch. (eds.).— Health Policy Reform, National Variations and Globalization.— London, 1996.
2. Бикбов Б.Т., Томилина Н.А. О состоянии заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998–2003 гг. (отчет по данным регистра Российского диализного общества).— Эл. пуб. <http://www.nephro.ru/registr/2003/index.php>.
3. CORR Canadian Organ Replacement Registry.— 1996 (1994 data).
4. Dansk Nefrologisk Selskab, Danish National Registry.— Report on Dialysis and Transplantation in Denmark, 1995.
5. Finnish Registry for Kidney Diseases, Annual Report, 1995.
6. National Nephrology Association Norway, 1995.
7. Baxter UK Survey, 1995.
8. Senkst Register for Aktiv Uremivard, 1991–1995.
9. ANED (Associazione Nazionale Emodializzati), 1991, updated to 1995.
10. Catalan Register (RMRC), 1994, Evolucio de la insuficiencia renal terminal tractada a Catalunya.

11. *SVK* Schweizerischer Verband für Gemeinschaftsaufgaben der Krankenversicherer, Geschäftsbericht 1993 und 1994.
12. *Osterreichische* Gesellschaft für Nefrologie, Osterreichisches Dialyseregister, 1995.
13. *IRC* (Insufficiance Renale Chronique) 2000. Le livre blanc de la nephrologie. Societe de Nephrologie. — Sanesco, 1995.
14. *Report on Management of Renal Failure, Quasi Niere*, 1995 in EDTA Registry 1996.
15. *Reform of the Healthcare System in Belgium // OECD Health Policy Studies*.— Paris, 1992.— № 2.
16. *ISTD* (Japanese Registry), 1995.
17. *De Charro R.* Registratie Nierfunktieervanging Nederland.— 1995.— № 3.
18. *Nephrology Resource Directory* — Lexington, KY, 1995–2000.

Проступила в редакцию 14.05.2007 г.

УДК 615.8:616-002.78:616.153.915

ЭФФЕРЕНТНАЯ ТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ НАРУШЕНИЙ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ — БОЛЕЗНЕЙ НАКОПЛЕНИЯ

Сообщение 2. Эфферентная терапия подагры и атерогенных гиперлипидемий

А.А.Соколов

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, Россия

EFFERENT THERAPY IN TREATMENT OF METABOLIC DISORDERS — STORAGE DISEASES

Report 2. Efferent therapy of gout and atherogenic hyperlipidemias

A.A.Sokolov

St.Petersburg Medical Academy for Postgraduate Studies, Russia

© А.А.Соколов, 2007 г.

В статье продемонстрированы возможности эфферентной терапии в лечении болезней накопления на примере подагры и атерогенных гиперлипидемий.

Opportunities of efferent therapy of storage diseases are shown by the example of treatment of gout and atherogenic hyperlipidemias

Особенности эфферентной терапии подагры и атерогенных гиперлипидемий определяются, прежде всего, различиями свойств накапливаемых веществ. При подагре в организме накапливается мочевая кислота — низкомолекулярный гидрофильный полярный метаболит, растворенный в плазме крови, при атерогенных гиперлипидемиях — холестерин и его эфиры — гидрофобные метаболиты, циркулирующие в крови в составе сложных липопротеидных комплексов.

ПОДАГРА

В настоящее время подагру рассматривают как системное тофусное заболевание, развивающееся в связи с воспалением в органах и системах в местах отложения кристаллов моноурата натрия у людей со стойкой гиперурикемией [1]. В основе ее патогенеза лежит накопление в организме мочевой кислоты (МК) вследствие ее избыточного образования или недостаточного выведения. В соответствии с поражением почек выделяют две стадии подагры: гиперурикозурическую и гиперурикемическую [2]. Первоначально почки компенсируют чрезмерную продукцию МК кислоты усиленным выведением с мочой (компенсаторная гиперурикозурия), сохраняя нормоурикемию. Постепенно способность почек выделять ураты снижается, что приводит к гиперурикемии. Повреждение почек при этом постепенно прогрессирует и у ряда больных заканчивается развитием терминальной хронической почечной недостаточности (ХПН) [3].

Обратное развитие тофусов возможно только при создании и длительном поддержании отрицательного баланса МК в организме. Традиционно для этих целей применяется антиподагрическая диета и медикаментозная терапия (урикостатики и (или) урикозуретики). Последняя обычно проводится нерегулярно, часто недостаточно эффективна и (или) обладает нежелательными побочными эффектами, в частности, способствует прогрессированию нефропатии [4, 5]. Повысить эффективность удаления МК можно путем проведения комплексного лечения, включающего в себя периодическое повторение ЭГК.

Выбор метода ЭТ, предпочтительного для удаления МК, определяется ее свойствами: небольшой молекулярной массой (168 Д), гидрофильностью и полярностью.

Результаты проведенного нами сравнения эффективности удаления МК диализными и сорбционно-аферезными методами и ее суточной экскреции с мочой представлены на рис. 1.

Гемодиализ сопоставим по эффективности с суточной экскрецией МК здоровыми почками, постоянный амбулаторный перитонеальный диализ (5 обменов в сутки) — в 2,5 раза, плазмосорбция и плазмообмен — в 5 раз, плазмаферез — в 10 раз, криоаферез — в 20 раз менее эффективны.

Наиболее эффективно удаляют МК из организма диализные методы. Их проведение показано при развитии у больного ХПН и резком снижении суточной экскреции мочевой кислоты. (Обычно это происходит параллельно с ухуд-

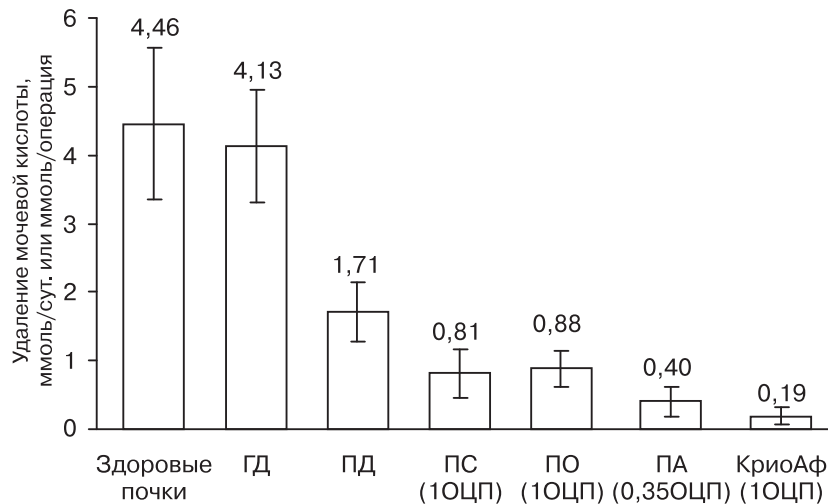


Рис. 1. Эффективность удаления мочевой кислоты различными методами эфферентной терапии в сравнении с суточной экскрецией здоровыми почками.

шением экскреции с мочой других метаболитов и свойственно терминальной ХПН). Учитывая высокие требования к сосудистому доступу при проведении диализных методов (необходимость артерио-венозной фистулы или доступа к центральным венам) при сохранности экскреторных функций почек, но неспособности их обеспечивать отрицательный баланс МК в организме, возможно проведение сорбционных методов ЭГК или плазмообмена. Операцией выбора в этом случае является плазмосорбция с использованием неспецифических углеродных гемосорбентов в объеме не менее 1 ОЦП или ее комбинация с криоаферезом.

Элиминация МК при плазмосорбции колеблется от 70% до 98% и в среднем составляет от 86% до 90%, а при криоаферезе, как правило, не превышает 30%.

Проведение плазмообмена неоправданно, т. к. инфузия больших объемов донорской плазмы необоснованно увеличивает стоимость процедуры и повышает риск заражения гемотрансмиссивными инфекциями.

Наиболее часто при лечении подагры в настоящее время используют 3 варианта ЭГК (таблица). Их сравнение показало, что в ходе курса изолированного ПА удаляется в среднем 300–450 мг мочевой кислоты, в ходе курса ПО КСАП (вариант «ПА — ПО КСАП») — 500–800 мг, а при дополнении его плазмосорбцией (вариант «ПА+ПС — ПО КСАП») — 800–1400 мг. По элиминационной мощности в отношении мочевой кислоты эти варианты соотносятся примерно как 1 : 2 : 3.

Несмотря на столь существенную разницу в суммарном количестве удаленной МК, различия в динамике ее концентрации в ходе курса лечения при исследованных вариантах ЭГК были не такими выраженными и не соответствовали количеству удаленной МК. Уменьшение разли-

чий вероятно связано с постоянным перераспределением. Наиболее ярким проявлением перераспределения МК является феномен «рикошета» — увеличение концентрации МК после процедуры. Изучение времени возникновения рикошета у больных с различной начальной концентрацией МК показало, что при начальной концентрации МК меньше 400 мкмоль/л «рикошет» возникал в основном после 1–2-й процедуры, при начальной концентрации кислоты 400–500 мкмоль/л — после 2–3-й процедуры, при начальной концентрации больше 500 мкмоль/л — после 3–4-й процедуры.

Выраженность снижения концентрации МК в ходе курса ЭГК зависела, главным образом, от ее начальной концентрации, отражающей особенности метаболизма (рис. 2, коэффициент корреляции $r = 0,57$, $p < 0,05$). Начальная концентрация связана с типом нарушения пуринового обмена, его выраженностью, длительностью заболевания, экскреторной функцией почек. Она является результатом образования МК в организме, поступления ее из тканей, удаления почками и через ЖКТ. Начальная концентрация имела положительную корреляционную связь средней степени с массо-ростовым индексом (коэффициент корреляции $r = 0,62$, $p < 0,05$), косвенно связанным с объемом распределения МК в организме, и концентрацией МК после лечения (коэффициент корреляции $r = 0,60$, $p < 0,05$).

Все использованные варианты ЭГК оказывали нормализующее действие на патологически измененные показатели состава крови (СОЭ, концентрацию МК, фибриногена, иммуноглобулинов (Ig) классов G и A, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), сиаловых кислот и α -липопротеидов).

При проведении изолированного плазмафереза кроме МК достоверно уменьшились только

Таблица

Характеристика вариантов экстракорпоральной гемокоррекции

№ процедуры	Вариант ЭГК		
	Изолированный ПА	«ПА – ПО КСАП»	«ПА+ПС – ПО КСАП»
1-я	ПА (35–40% ОЦП)	ПА (35–40% ОЦП)	ПА (35–40% ОЦП) + ПС (100% ОЦП)
2-я	ПА (35–40% ОЦП)	ПА (15–20% ОЦП) + ПО КСАП (30–50% ОЦП)	ПА (35–40% ОЦП) + ПС (100% ОЦП)
3-я	ПА (35–40% ОЦП)	ПА (15–20% ОЦП) + ПО КСАП (50–70% ОЦП)	ПА (15–20% ОЦП) + ПО КСАП (70–80% ОЦП)
4-я	ПА (35–40% ОЦП)	ПА (15–20% ОЦП) + ПО КСАП (70–90% ОЦП)	ПА (15–20% ОЦП) + ПО КСАП (80–100% ОЦП)
5-я ¹		ПА (15–20% ОЦП) + ПО КСАП (90–100% ОЦП)	ПА (15–20% ОЦП) + ПО КСАП (90–100% ОЦП)
СОЭ ² , мл	1,2–1,6 ОЦП	3,2–3,9 ОЦП	5,2–5,6 ОЦП
СКУМК ³ , мг	300–450	500–800	800–1400
ОПОМК ⁴ , мл/кг массы тела	60–70	90–100	150–160

Примечание. ¹ – 5-я процедура проводится по показаниям; ² – суммарный объем эксфузированной плазмы крови (удаленной и прошедшей (крио)сорбционную обработку и реинфузированной); ³ – суммарное количество удаленное за курс мочевой кислоты; ⁴ – объем плазмы крови, полностью очищенный от мочевой кислоты за курс лечения.

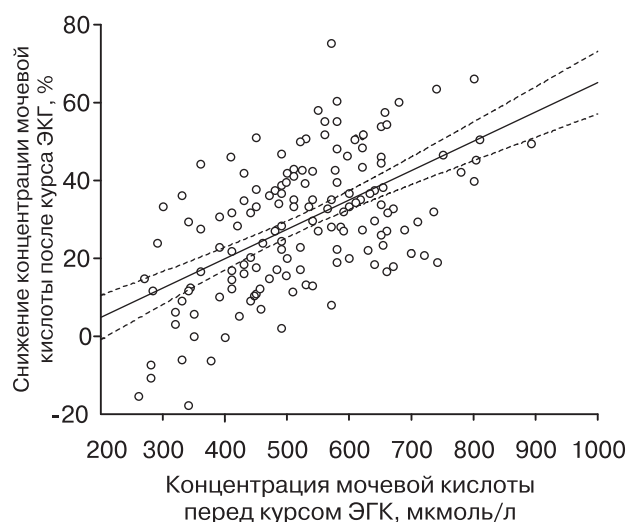


Рис. 2. Зависимость степени снижения концентрации мочевой кислоты после курса ЭГК от ее начальной концентрации ($\Delta C (\%) = -10,21 - 0,07535 \times C_0$, $r = 0,57225$, $p < 0,05$).

СОЭ (на 52%) и уровень ЦИК (на 57%). Более выраженное действие было у комбинированных вариантов «ПА – ПО КСАП» и «ПА+ПС – ПО КСАП». В этом случае достоверно снизилась СОЭ (на 50–60%), уровень ЦИК (на 57–63%), фибриногена (на 41–44%), сиаловых кислот (на 30–35%), средних молекул (на 31–41%) и креатинина (на 25–43%). «ПА+ПС – ПО КСАП» превосходил «ПА – ПО КСАП» по воздействию на концентрацию МК, креатинина, средних молекул и IgG. Это объясняется его более выраженным детоксикационным эффектом, за счет включения ПС.

Основным путем удаления МК из организма является экскреция ее с мочой. Она была исследована у 68 пациентов. Было установлено, что у 2 (2,9%) больных суточная экскреция МК была меньше 2,4 ммоль/сут., у 40 (58,8%) больных находилась в диапазоне от 2,4 до 5,9 ммоль/сут., и у 26 (38,2%) — превышала 5,9 ммоль/сут. Этот показатель, однако, не вполне адекватно отражал работу почек, особенно на фоне ЭГК, т. к. не учитывал уровень МК в крови, поступающей к почкам. Поэтому в качестве основного показателя был выбран стандартизованный клиренс МК. Он был < 7 мл/мин у 12 (17,6%), от 7 до 15 мл/мин — у 16 (23,5%) и превышал 15 мл/мин — у 40 (58,8%) пациентов.

После курса ЭГК стандартизованный клиренс МК увеличился у большинства больных (35 (72,9%) человек), не изменился — у 7 (14,6%) и уменьшился — у 6 (12,5%) пациентов.

Клубочковая фильтрация изменялась дифференцированно в зависимости от начального уровня. При нормальной клубочковой фильтрации до лечения после курса ЭГК она увеличилась у 63,2% больных, снизилась — у 21,1% и не изменилась — у 15,8% пациентов.

В группе пациентов, у которых клубочковая фильтрация до лечения была < 75 мл/мин, она увеличилась у 72,7% и не изменилась у 27,3% больных, т. е. ухудшения функции почек ни у одного из этих пациентов не было.

В группе пациентов, у которых клубочковая фильтрация до лечения была > 125 мл/мин, т. е. имел место феномен «гиперфильтрации», клубочковая фильтрация уменьшилась у 44,4% и не изменилась у 55,6% больных.

Таким образом, ЭГК положительно влияла на первично измененную (сниженную или увеличенную) клубочковую фильтрацию у большинства больных с подагрой. Отрицательного влияния на клубочковую фильтрацию ни у одного из пациентов отмечено не было. Полученные данные противоречат результатам В.В.Тишко [6], обнаружившим ухудшение клубочковой фильтрации у больных с ХПН II после ЭГК. Расхождение данных вероятно связано с различной этиологией ХПН.

Клинический эффект лечения, оцениваемый по динамике основных симптомов, зависел как от начальной концентрации МК, так и от применяемого варианта ЭГК (рис. 3).

При использовании изолированного ПА доля больных, имевших умеренный эффект, была на 10% больше, если начальная концентрация МК превышала 500 мкмоль/л и, соответственно на 10% меньше была доля пациентов, у которых эффекта получено не было. При использовании варианта «ПА — ПО КСАП» доля больных, имевших выраженный эффект, была на 10% больше, если начальная концентрация МК превышала 500 мкмоль/л и, соответственно также на 10% меньше была доля пациентов, у которых эффекта получено не было.

Сравнение по этому показателю 3 использованных вариантов ЭГК у пациентов, имеющих начальную концентрацию МК > 500 мкмоль/л, показало, что в ряду ПА — «ПА, ПО КСАП» — «ПА + ПС, ПО КСАП» увеличивается доля пациентов, имеющих выраженный эффект от лечения (36%, 65% и 82% соответственно), уменьшается доля пациентов с умеренным эффектом

(46%, 25% и 14% соответственно) и доля пациентов без эффекта.

При использовании варианта «ПА + ПС, ПО КСАП» положительный эффект был получен у 95% больных.

Кроме влияния непосредственно на эффект лечения ЭГК способствовала удлинению периода ремиссии. У больных с редкими обострениями он увеличился в среднем на 40% (с 20 мес. до 28 мес.), у больных с частыми обострениями — практически в 2 раза (с 3 мес. до 6 мес.).

Курсовая ЭГК является эффективным методом лечения подагры, однако она позволяет достичь лишь тактических целей лечения — интенсифицировать удаление МК на относительно короткий промежуток времени. Этого обычно достаточно в начальной стадии заболевания, при редких рецидивах подагрического артрита.

При хронической подагре с тофусами и частыми обострениями подагрического артрита целесообразно продолжение курса процедур программным лечением, при котором 1–2 процедуры ЭГК повторяются с периодичностью 1–2 месяца.

Программная ЭГК апробировалась нами у 18 больных с хронической подагрой с тофусами с обострениями 1 раз в год и чаще. Все больные получали общепринятую терапию подагры (аллопуринол 300–100 мг/сут) и были разбиты на 2 группы: с обострениями 1–2 раза в год (13 пациентов) и обострениями чаще 2 раз в год (5 пациентов). Период наблюдения составил 2–3 года. Эффективность программной ЭГК оценивалась по длительности ремиссии, среднегодовому числу обострений и показателям качества жизни

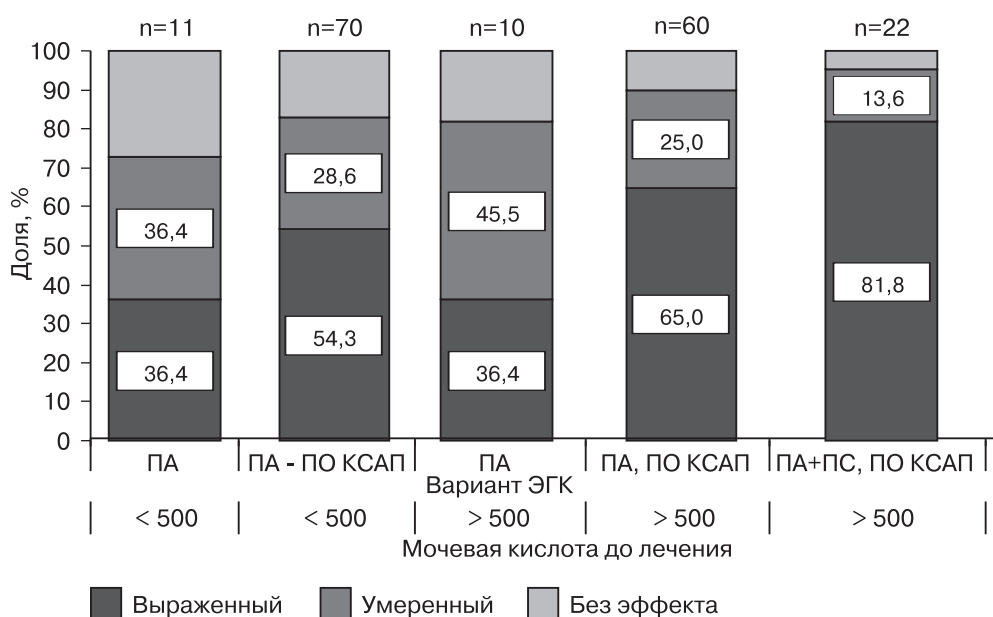


Рис. 3. Эффективность вариантов ЭГК у больных с подагрой с различным исходным уровнем мочевой кислоты.

(КЖ) (шкала SF-36). Дополнительно в динамике оценивалась концентрация МК в плазме крови.

В ходе периода наблюдения у больных обеих групп сокращалось среднегодовое число рецидивов и удлинялся период ремиссии (рис. 4).

У пациентов с обострениями в начале лечения 1–2 раза в год достоверные изменения наблюдались только на 3-й год комплексной терапии. Период ремиссии удлинился в среднем с 9 месяцев до 18 месяцев, количество рецидивов сократилось с 1,5 до 0,7 в год. У больных с частыми обострениями (чаще 2 раз в год) достоверные изменения появились уже на второй год терапии. Период ремиссии увеличился в начале с 3 до 6, а затем и до 12 месяцев. Соответственно уменьшилось и среднегодовое число рецидивов. В последний год наблюдения оно составляло в среднем 1 рецидив в год. Начиная с середины второго года наблюдения, заметно стали уменьшаться тофусы.

Усредненная кривая, описывающая динамику концентрации МК в плазме крови, имела пилообразный вид (рис. 5).

Концентрация МК снижалась после очередного цикла ЭГК и повышалась к началу следующего цикла. При этом отмечалась тенденция к постепенному снижению начальных концентраций МК, что, наряду с уменьшением тофусов, свидетельствовало об истощении ее запасов в организме.

Комплексное лечение, включающее в себя программную ЭГК, позволило существенно повысить качество жизни пациентов. Параметры, характеризующие психическое здоровье, у больных с подагрой, как в начале, так и в конце периода наблюдения практически не отличались от нормальных значений. В то же время до лечения ниже нормы были значения ролевого физического функционирования, жизнненности, общего здоровья и, особенно, боли (в 3 раза ниже нормы) (рис. 6).

В конце периода наблюдения все параметры приблизились к нормальным значениям. Показатель общего физического здоровья больных достоверно улучшился в среднем с 36 до 52 баллов.

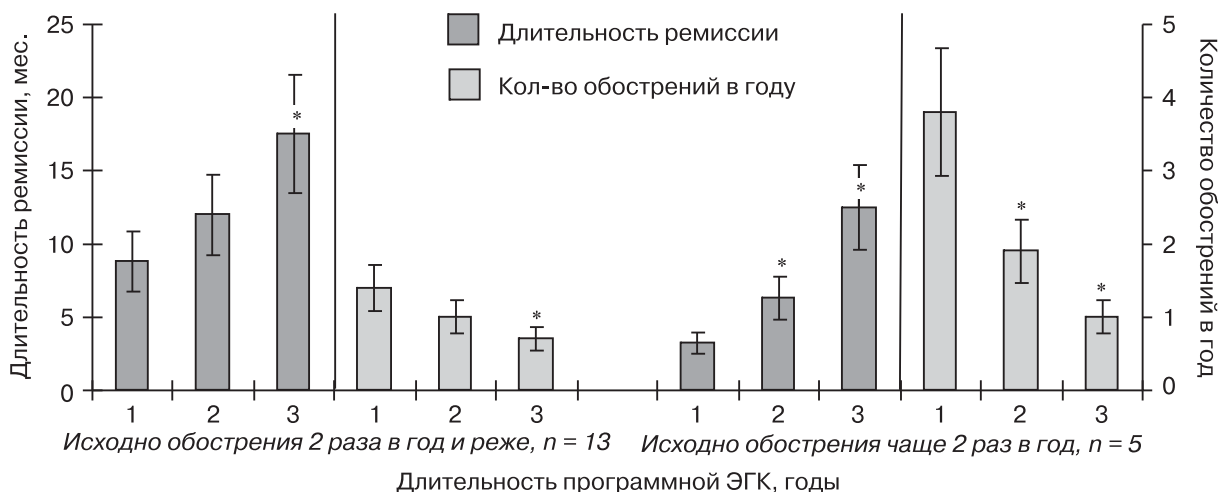


Рис. 4. Длительность ремиссии и число приступов в году при программной ЭГК у больных с подагрой (* — различия с 1-м годом достоверны, $p < 0,05$).

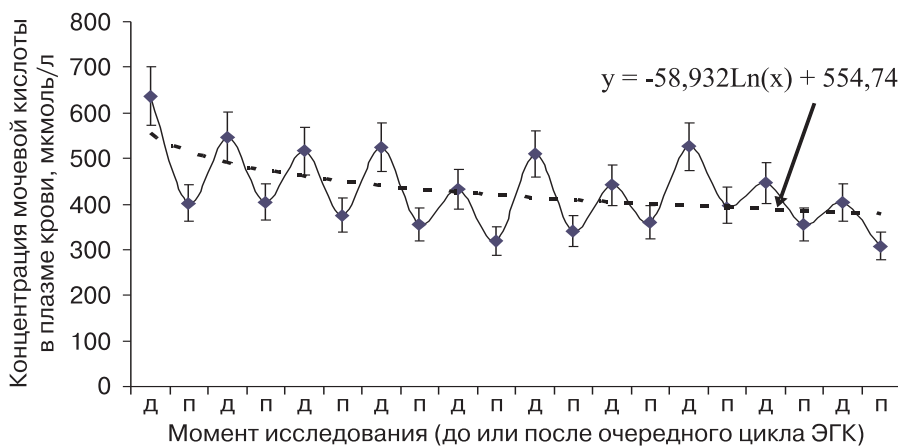


Рис. 5. Динамика концентрации мочевой кислоты в плазме крови у больных при программной ЭГК у больных с подагрой (n = 15).

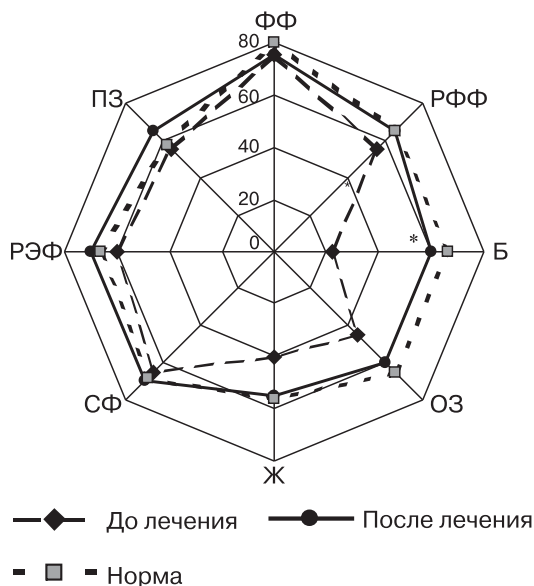


Рис. 6. Влияние экстракорпоральной гемокоррекции на показатели качества жизни по шкале SF-36 у больных с подагрой (* — различие до и после достоверно, $p < 0,05$, $n = 18$).

Таким образом, можно констатировать, что комплексное лечение больных с хронической подагрой с тофусами, включающее в себя программную ЭГК, позволяет достичь и длительно поддерживать отрицательный баланс МК, способствует постепенному истощению ее запасов в организме, приводит к урежению, а часто, и к полному прекращению приступов подагрического артрита, достижению стойкой ремиссии, повышению качества жизни пациентов. Эффект достигается как за счет прямого удаления мочевой кислоты в ходе перфузионных процедур, так и за счет опосредованного увеличения экскреции мочевой кислоты почками.

АТЕРОГЕННЫЕ ГИПЕРЛИПИДЕМИИ

Клиническим проявлением атерогенных гиперлипидемий (ГЛП) является атеросклероз, манифестирующий ишемической болезнью сердца, облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей, дисциркуляторной энцефалопатией, реже — рецидивирующим острым панкреатитом, желчнокаменной болезнью. Основным морфологическим элементом атеросклероза является атеросклеротическая бляшка, в центре которой находится липидное ядро, состоящее главным образом из холестерина (ХС) и его эфиров. Концепция холестериноза, как болезни накопления, была разработана академиком РАМН Ю.М. Лопухиным и соавт. [7]. В последствии она была дополнена академиком РАМН А.Н. Климовым [8].

Лечение атерогенных гиперлипидемий в настоящее время достаточно хорошо разработано

и начинается с диеты (ограничение поступления ХС с пищей). При недостаточности диеты назначается медикаментозная гиполипидемическая терапия, направленная на уменьшение синтеза (никотиновая кислота, статины), ускорение катаболизма (фибраты) и увеличение выведения липидов из организма (статины, секвестранты желчных кислот). К сожалению, почти у 48% больных консервативная терапия недостаточно эффективна и возникают показания к «агрессивной» гиполипидемической терапии [9] — удалению ХС и атерогенных липопротеидов при обработке крови вне организма, получившая название ЛНП-аферез.

В настоящее время опыт применения этого метода в мире насчитывает уже более 20 лет. Основным показанием к его проведению является гиперхолестеринемия (гомозиготная, гетерозиготная и недифференцированная). Многолетние исследования показали эффективность и безопасность ЛНП-афереза [10]. Сравнение долгосрочных эффектов (6–10 лет) медикаментозной гиполипидемической терапии и ее комбинации с ЛНП-аферезом у пациентов с гетерозиготной гиперхолестеринемией и ИБС, проведенное Т. Higashikata, Н. Mabuchi [11] с использованием метода Каплана — Майера, показало, что включение в терапию ЛНП-афереза привело к уменьшению количества коронарных эпизодов (смерть от ИБС, коронарная реваскуляризация и нефатальный инфаркт миокарда) на 72%.

Основным отличием и достоинством ЛНП-афереза является возможность стабилизации атеросклеротического процесса и, даже, частичная регрессия размеров атеросклеротических бляшек за счет уменьшения липидного ядра. В результате комплексного лечения удается добиться и длительное время поддерживать отрицательный баланс ХС в организме. Истощение запасов ХС в организме наблюдается не раньше, чем через 1,5–2 года настойчивой терапии [12, 13].

К сожалению, технологии ЛНП-афереза практически не используются в нашей стране из-за высокой стоимости расходных материалов. Достаточно широкое распространение получили лишь неселективный ПА в объеме 25–35% ОЦП и плазмообмен криосорбированной аутоплазмой (ПО КСАП). ПО КСАП представляет собой комбинацию криоафереза и плазмасорбции. Такое сочетание позволяет повысить эффективность и селективность удаления из плазмы крови основных факторов патогенности (ХС, триглицеридов (ТГ), α -липопротеидов, фибриногена, ЦИК) при гораздо меньшем влиянии на остальные компоненты плазмы крови [14].

По данным лаборатории липидного обмена Института экспериментальной медицины в состав гепаринового криопрципитата входят модифицированные Апо В, которые, вероятно, яв-

ляются перекисно-модифицированными, а также IgG, которые, по крайней мере частично, являются аутоантителами к перекисно-модифицированным липопротеидам низкой плотности и входят в состав иммунных комплексов липопротеид — антитело [15].

Эффективность удаления ХС и атерогенных липопротеидов зависит при ПА от объема эксфузированной плазмы крови, а при ПО КСАП от объема эксфузированной плазмы крови и коэффициента элиминации, который показывает какая часть вещества удаляется, а какая возвращается с реинфузированной аутоплазмой. Как показали наши исследования, при ПА в объеме 35% ОЦП удаляется в среднем 26% веществ. При ПО КСАП эффективность удаления увеличивается с увеличением объема эксфузированной плазмы. Достоверное и значимое увеличение эффективности удаления исследуемых веществ при ПО КСАП по сравнению с ПА наблюдается лишь при ПО КСАП с объемом эксфузии равном 1 ОЦП (рис. 7), т. е. во время последней процедуры в цикле.

Следует подчеркнуть, что данные показатели были получены для достаточно интенсивного ПО КСАП, при котором прибавка объема эксфузированной плазмы крови составляла при каждой последующей процедуре не менее 700 мл. При меньшей интенсивности эффективность удаления исследуемых веществ снижается.

Сравнение курсовой эффективности удаления ХС и атерогенных липопротеидов при ПА и ПО КСАП показало, что в ходе курса ПО КСАП удаляется на 11,2% больше ХС, на 18,5% больше Лп(а), на 23,4% больше иммунных комплексов липопротеид-антитело (ИК ЛП-АТ). Эф-

фективность удаления ХС-ЛНП в ходе курса ПА и ПО КСАП не различается.

Таким образом, реальное увеличение эффективности удаления ХС и атерогенных липопротеидов при ПО КСАП по сравнению с ПА не такое выраженное, как это представлялось ранее [16]. Несколько более эффективно удаляются лишь иммунные комплексы ЛП-АТ, коррелирующие с активностью иммуновоспалительного процесса в атеросклеротических бляшках. Тем не менее, при ПА и ПО КСАП за курс из 4 процедур можно удалить до 18 г ХС (при исходной концентрации от 14 ммоль/л), до 9 г ХС-ЛПНП (при исходной концентрации от 8 ммоль/л) и до 3,5 г Лп(а) (при исходной концентрации от 100 мг/дл). Как показывает зарубежный опыт этого количества недостаточно для эффективного лечения пациентов (для сравнения при ЛНП-аферезе за одну процедуру удаляется 8–10 г ХС-ЛНП) [17].

Количество удаленного вещества тем больше, чем больше его начальная концентрация в плазме крови больного. Лимитирующими факторами являются: при ПА — объем эксфузированной плазмы (не более 40% ОЦП без использования белоксодержащих замещающих инфузионных растворов), при ПО КСАП — объем эксфузированной плазмы (не более 1 ОЦП) и коэффициент элиминации при криосорбционной обработке плазмы. Дальнейшее увеличение объемов эксфузии, равно как и количества процедур, нецелесообразно из-за недостаточной селективности удаления компонентов плазмы крови. Именно недостаточной селективностью воздействия можно объяснить повышение частоты эпизодов «безболевой» ишемии после интенсивных курсов ПО КСАП [18], вызванных разбалансированием сис-

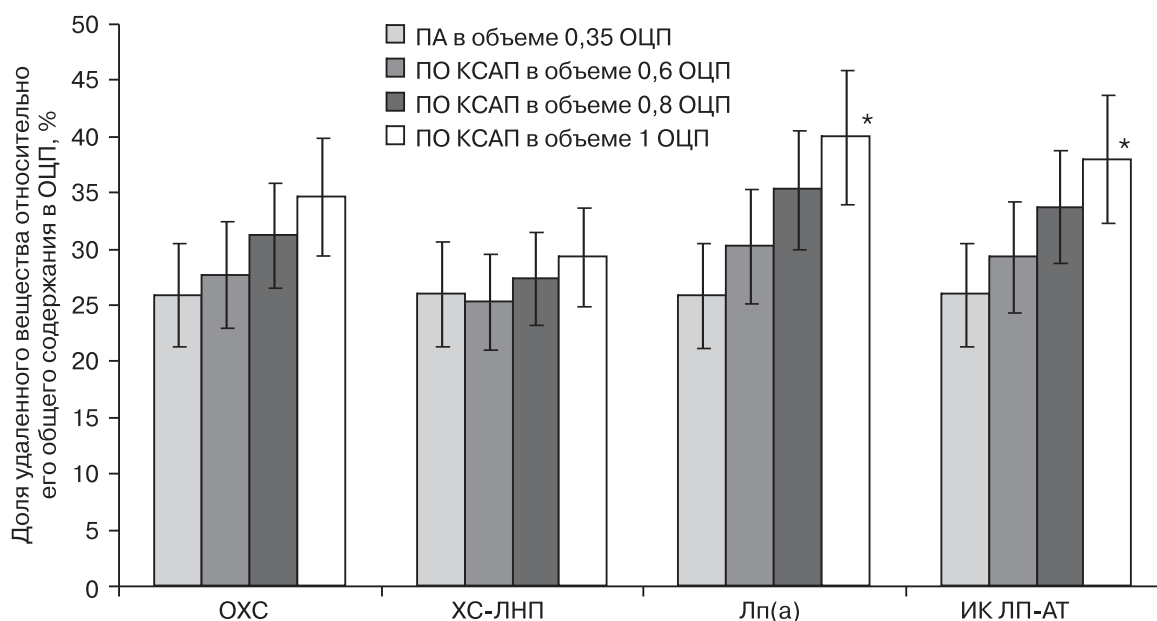


Рис. 7. Сравнение эффективности удаления холестерина и атерогенных липопротеидов при плазмаферезе и плазмообмене криосорбированной аутоплазмой (* — различия с ПА достоверны, $p < 0,05$).

темы агрегатного состояния крови и «рикошетной» гиперкоагуляцией после курса ЭГК.

Изучение динамики ХС в ходе курса ЭГК показало, что она имеет «пилообразный» характер (рис. 8).

Концентрация ХС снижалась сразу после процедуры и возрастала, как правило, не достигая первоначальных значений, к началу следующей процедуры. При этом в кровоток выделялось в среднем $0,96 \pm 0,36$ г холестерина. Он мог синтезироваться в печени, всасываться из ЖКТ и перераспределяться из интерстициального компартмента и тканевых депо. К концу курса ЭГК уровень ХС в плазме крови снижался в среднем на $19,2 \pm 5,3\%$.

Динамика концентрации ТГ была несколько иной (рис. 9).

Концентрация ТГ перед началом 2-й процедуры, как правило, была выше уровня ТГ до начала лечения, т. е. имел место «рикошет», обусловленный, вероятно, их перераспределением в организме. В дальнейшем динамика концентрации ТГ зависела от типа ГЛП и, соответственно, от начальной концентрации в плазме крови. При Ia типе ГЛП (средняя концентрация ТГ до начала лечения $1,58$ ммоль/л) концентрация ТГ до и после перфузионной процедуры колебалась около их уровня до начала лечения, при Ib типе ГЛП (средняя концентрация ТГ до начала лечения $4,82$ ммоль/л) — постепенно снижалась

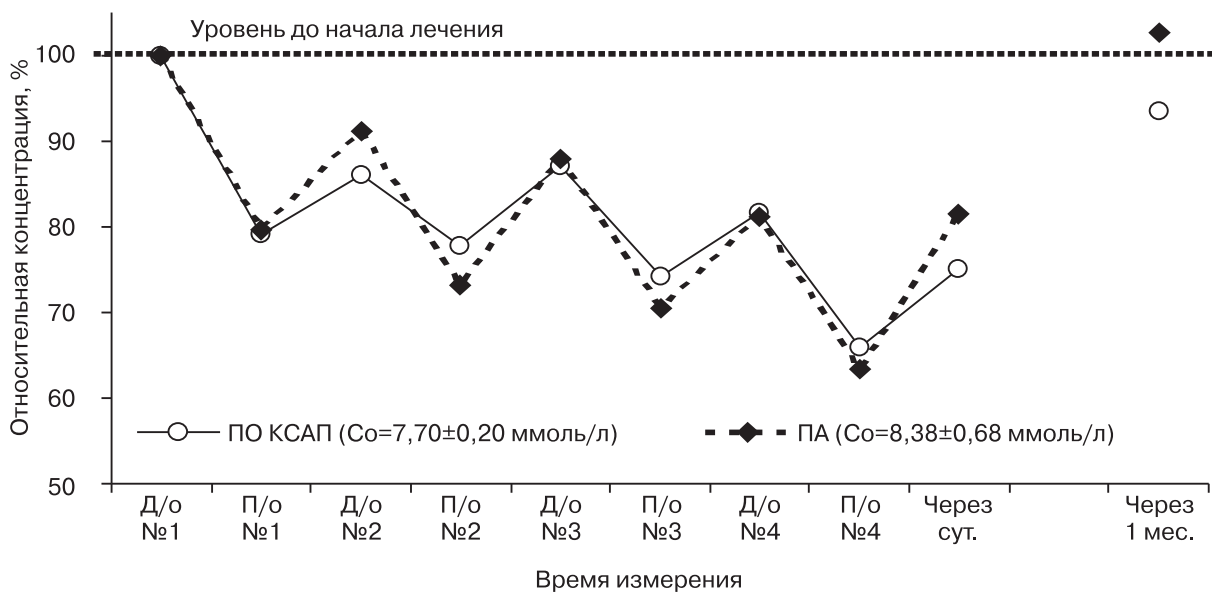


Рис. 8. Динамика концентрации ОХС в ходе курса ЭГК (достоверные различия отсутствуют, $p > 0,05$, $n = 15$).

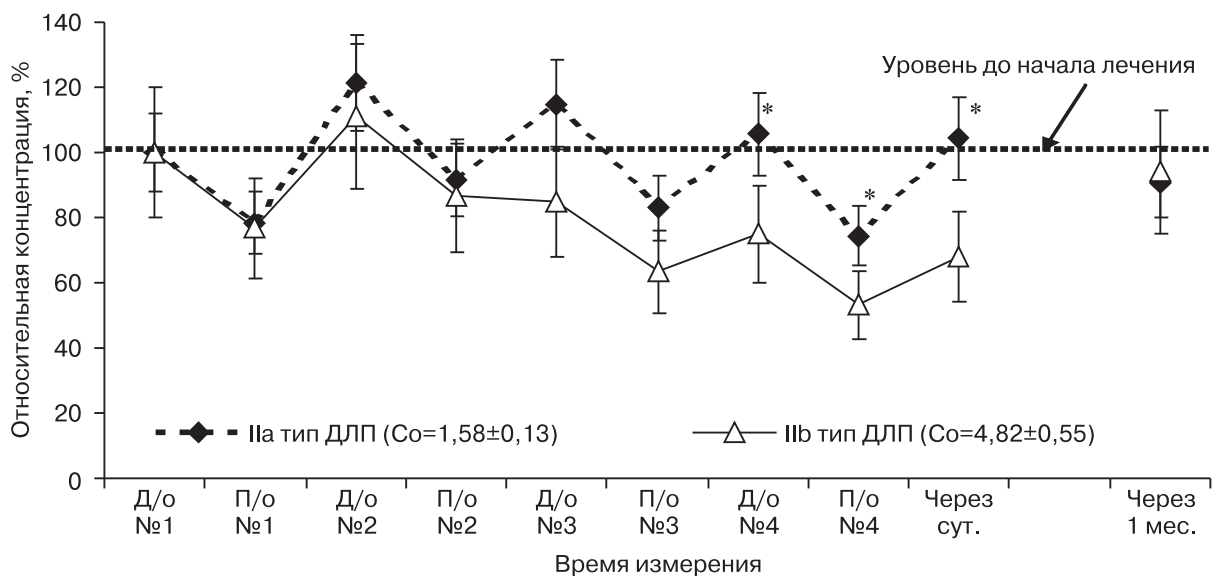


Рис. 9. Динамика концентрации триглицеридов в ходе курсов ЭГК у больных с Ia и Ib типом дислипидемии (* — различия достоверны, $p < 0,05$, $n = 15$).

и достигла к концу цикла ЭГК в среднем $75,1 \pm 10,9\%$ от исходного уровня. Гипертриглицеридемия > 4 ммоль/л являлась ограничивающим фактором для проведения ПО КСАП, т. к. плазма крови в этом случае не замерзала.

Динамика концентрации фибриногена в ходе курса ЭГК также имела «пилообразный» вид. Повышение уровня фибриногена к началу следующей процедуры свидетельствовало о перераспределении этого вещества в организме. Учитывая размер молекулы и объем распределения, наиболее вероятным местом накопления фибриногена в организме является зона микроциркуляции. Концентрация фибриногена снизилась в среднем за курс на $23,5 \pm 7,8\%$.

Достоверные различия между группами пациентов, у которых применялся ПА и ПО КСАП, отсутствовали. При использовании ПА была больше амплитуда между концентрациями ОХС до и после перфузионной процедуры. Через месяц после окончания лечения концентрация ХС и ТГ практически не отличалась от значений до начала лечения, а концентрация фибриногена оставалась на достигнутом уровне.

Усредненная динамика концентрации ХС, ТГ, фибриногена и общего белка в ходе курса ЭГК представлена на рис. 10.

Обращает на себя внимание сходство кривых, характеризующих динамику концентрации фибриногена, ХС и общего белка. Они различаются степенью наклона. Ниже всех идет кривая фибриногена. Данное вещество имеет наименьший объем распределения и эффективнее всего удаляется при ПО КСАП. Далее следует кривая ХС. ХС входит в состав липопротеидных комплексов, имеет меньший объем распределения и хуже удаляется при ПО КСАП. Выше всех проходит кривая общего белка, который имеет наиболь-

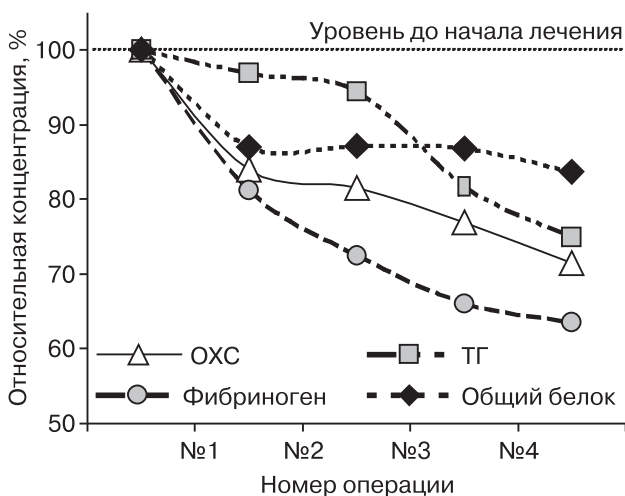


Рис. 10. Динамика среднего межоперационного уровня ОХС, ТГ, фибриногена и общего белка в ходе курса ЭГК ($n = 15$).

ший среди данных веществ объем распределения, и хуже всего удаляется при ПО КСАП.

Кривая, характеризующая динамику концентрации ТГ, имела иную форму. Причиной отличия было повышение концентрации ТГ после 1-й, иногда после 2-й операции выше уровня «до начала лечения». Следует учитывать, что данное повышение происходило на фоне использования гепарина, активирующего липопротеидлипазу, расщепляющую ТГ. Данное повышение нельзя объяснить только перераспределением ТГ. Очевидно, происходит стимуляция их синтеза. Данное явление описано и в работах зарубежных авторов [19], но никак не комментируется и требует дальнейшего изучения.

Таким образом, несмотря на большую элиминационную мощность ПО КСАП в отношении целевых компонентов по сравнению с изолированным ПА, динамика концентрации ХС и ТГ в ходе курса ПО КСАП и ПА однотипна. После снижения уровня ХС и ТГ в ходе процедуры ЭГК происходит достаточно быстрое его восстановление, которое объясняется перераспределением из интерстициального пространства и тканевых (клеточных) депо и, возможно, увеличением всасывания и активацией синтеза. Факт поступления ХС из тканевых (клеточных) депо подтвержден в экспериментах с холестерином, меченым радионуклидными метками [7]. Такое поступление ХС из тканей имеет положительное значение и является одной из основных целей лечения, однако ограничено по времени длительностью курса ЭГК и ближайшим периодом после окончания лечения. Интенсифицировать процесс поступления ХС из тканей можно путем сочетания ЭГК с традиционной терапией (ограничение поступления — диета, ускорение выведения — секвестранты желчных кислот, ингибирование синтеза и (или) ускорение катаболизма — статины, фибраты), применяя ЭГК программно, как это делается за рубежом, и используя более эффективные технологии ЭГК (ЛНП-аферез).

ПО КСАП более мягко влияет на организм больного, чем изолированный ПА. Амплитуда между концентрациями общего белка до и после перфузионной процедуры при его использовании менее выражена, а, следовательно, менее выражены колебания коллоидно-онкотического давления и гиповолемия.

Курсы ПА и ПО КСАП способствуют снижению уровня крупноглобулярных белков (фибриноген, иммуноглобулины), сложных надбелковых комплексов (липопротеиды, ЦИК), что предполагает наличие у них выраженной реокорректирующей направленности. Дополнительно проведенное исследование показало, что после курсов ЭГК достоверно уменьшились скорость агрегации эритроцитов, количество тром-

боцитов, концентрация фибриногена и вязкость крови при скорости сдвига 1 c^{-1} , т. е. при условиях моделирующих ток крови в микроциркуляторном русле (рис. 11).

Изменения были однотипны как при использовании ПА, так и ПО КСАП. Различия между этими группами были недостоверны ($p > 0,05$). Достигнутый эффект сохранялся и спустя 1 месяц после окончания ЭГК. Несмотря на достоверные положительные сдвиги вязкости крови в результате проведения курса ЭГК, не удалось достичь показателей вязкости, свойственных здоровым донорам.

Корреляционный анализ вязкости крови, деформируемости эритроцитов, концентрации фибриногена, общего белка, ХС и ТГ показал, что вязкость крови при скорости сдвига 1 c^{-1} имеет положительную корреляционную связь с концентрацией фибриногена (коэффициент корреляции 0,70, $p < 0,05$) и отрицательную связь с индексом деформируемости эритроцитов (коэффициент корреляции $-0,86$, $p < 0,05$). Деформируемость эритроцитов имела отрицательную корреляционную связь средней силы с концентрацией фибриногена (коэффициент корреляции $-0,56$, $p < 0,05$) и ХС плазмы крови (коэффициент корреляции $-0,51$, $p < 0,05$).

Связь деформируемости эритроцитов с концентрацией ХС в плазме крови косвенно подтверждает концепцию холестериноза, выдвинутую академиком Ю.М.Лопухиным и соавт. [7].

Удаление ХС из плазмы крови приводит к перераспределению ХС в организме. В первую очередь происходит поступление ХС из очень быст-

ро обменивающегося пула, к которому относятся и ХС мембран клеток крови. При этом происходит улучшение функционирования мембран клеток крови, активация межмембранных транспортных процессов. В нашем случае это проявилось улучшением деформируемости эритроцитов. Следует отметить, что положительные сдвиги индекса деформируемости эритроцитов более стойкие, чем сдвиги в концентрации ХС в плазме крови. Регресс индекса деформируемости эритроцитов проходил более медленно, чем концентрации ХС плазмы крови.

Стойкое улучшение реологических показателей крови (снижение вязкости крови, увеличение деформируемости эритроцитов) приводит к улучшению перфузии тканей и органов в зоне микроциркуляции, особенно в «скомпроментированных» атеросклеротическим процессом сосудистых регионах и является важным фактором, во многом определяющим «быстрый» клинический эффект при курсовой ЭГК.

Еще одним механизмом действия ЭГК может являться коррекция эндотелиальной дисфункции [20]. Системная эндотелиальная дисфункция играет одну из ключевых ролей в патогенезе атеросклероза, т. к. повреждение эндотелия предрасполагает к тромбозу, лейкоцитарной адгезии и пролиферации гладкомышечных клеток [21]. Она проявляется в нарушении способности артерий к вазодилатации в ответ на обычные стимулы.

Как показали наши исследования у всех пациентов до ЭГК индексы эндотелий-зависимой (поток-зависимой) вазодилатации (ЭЗВД) и эндотелий-независимой (нитроглицерин-зависимой)

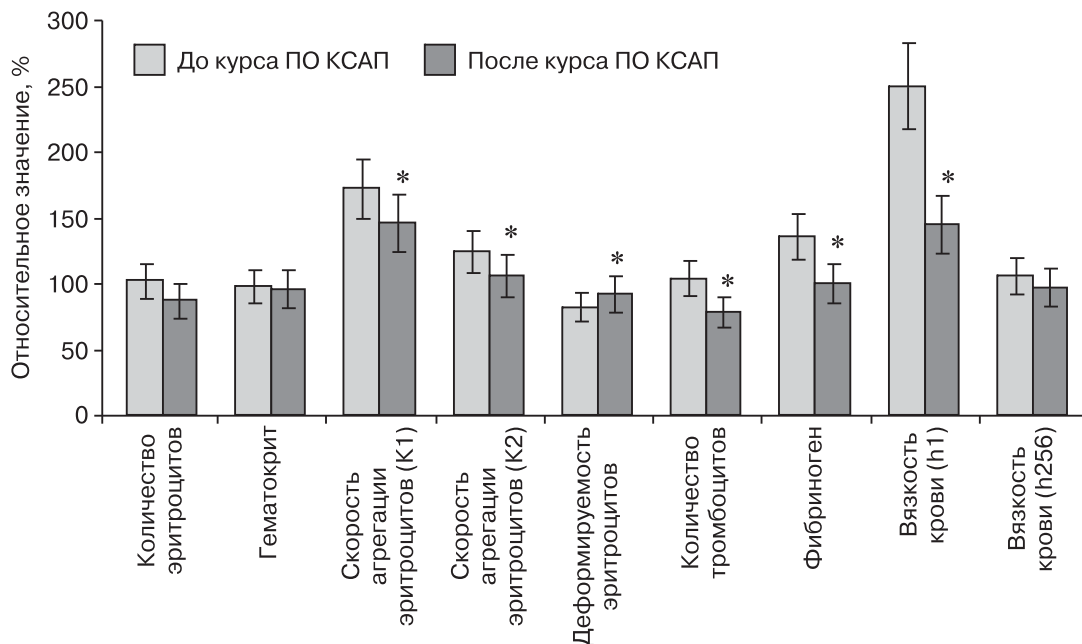


Рис. 11. Динамика реологических показателей крови в ходе лечения с применением ПО КСАП (* — различия между показателями до и после курса ЭГК достоверны, $p < 0,05$, $n = 14$, за 100% приняты средние показатели в группе доноров).

вазодилатации (ЭНВД) свидетельствовали о выраженной дисфункции эндотелия. После курса ПО КСАП у всех пациентов отмечалось увеличение дилатации плечевой артерии после декомпрессии от 8% до 14%. Индекс ЭЗВД составил через 30 с после декомпрессии в среднем 4,5%, через 60 с — 6,2%. Различия по сравнению с показателями до лечения были достоверны ($p < 0,05$).

Согласно данным литературы, увеличение эндотелий-зависимой вазодилатации в ответ на определенное воздействие, более чем на 4,5% рассматривается как достоверный критерий улучшения функции эндотелия у конкретного больного [22]. Тем не менее, несмотря на положительную динамику, показатели ЭЗВД не достигали нормальных значений, а у 2 больных сохранилась парадоксальная вазоконстрикция, хотя и значительно менее выраженная.

Динамика ЭНВД была обратной. Индекс ЭНВД уменьшался от 1% до 4,2% (в среднем за 5 мин после приема нитроглицерина на 2,7%). Достоверные различия отсутствовали. Данное явление можно объяснить увеличением исходной дилатации плечевой артерии на фоне улучшения функции эндотелия или изменением баланса сосудисто-активных веществ, в частности эндотелинов и оксида азота.

Сравнение клинической эффективности курсов ПА и ПО КСАП у пациентов с ГЛП и клиническими проявлениями атеросклероза показало, что после курсов ПО КСАП эффект более выражен, чем после курсов ПА. Однако различия были не достоверны. Положительный эффект наблюдался у 53% больных после курса ПА и у 65,5% больных после курса ПО КСАП. Причем, различия касались, главным образом, пациентов с выраженным клиническим эффектом (9–10% при ПА и 19–21% при ПО КСАП). У этих пациентов произошло снижение функционального класса стенокардии и (или) уменьшение степени недостаточности кровообращения нижних конечностей. После курса ПО КСАП у большего числа пациентов исчезли головные боли, боли в области сердца в покое, стали реже приступы стенокардии (у 48,1% больных после курса ПА и у 66,3% больных после курса ПО КСАП), повысилась толерантность к физической нагрузке, уменьшилась доза принимаемых нитратов, исчезли боли в нижних конечностях в покое и перемежающаяся хромота. Ухудшение состояния возникло у 4 больных, которым проводили ПА (6,3%) и только у 2 больных, которым проводили ПО КСАП (1,5%).

Результаты опроса пациентов в отдаленном послеоперационном периоде продемонстрировали, что существует обратная эволюция симптомов. У 45–46% больных состояние практически вернулось к исходному уровню к концу 4-го месяца после окончания курса ЭГК. Причем, от-

рицательная динамика у этой группы пациентов начала появляться уже к концу 2-го месяца. У 31–35% больных эффект сохранялся до 6 месяцев и у 20–23% больных — до года.

Субъективные данные опроса пациентов позволило подтвердить и объективизировать исследование качества жизни. После лечения достоверно улучшились изначально сниженные показатели ролевого физического и эмоционального функционирования, жизнечности и боли. Незначительно изменился и был существенно снижен по сравнению с нормой показатель общего здоровья. Через месяц после окончания лечения отмечалось дальнейшее улучшение большинства показателей, а со второго месяца началось их снижение.

Программная экстракорпоральная гемокоррекция апробирована нами у 11 больных с IIa типом ГЛП (9 мужчин, 2 женщины). Показанием к включению больных в группу исследования явилось наличие положительного, но нестойкого эффекта после курса ЭГК (положительный эффект сохранялся 3 месяца и менее). К концу периода наблюдения из исследования выбыли двое больных (1 пациент сменил место жительства, другой прекратил лечение с использованием ЭГК по собственному желанию).

На фоне программной ЭГК с использованием ПО КСАП у 8 из 9 пациентов отмечалось улучшение состояния и редукция патологических симптомов. Однако выраженность симптомов колебалась в период между циклами ЭГК. В межцикловом промежутке можно было выделить 3 периода: период восстановления после ЭГК (3–7 дней), период хорошего самочувствия (1,5–2 мес.) и период нарастания клинической симптоматики (2–3 мес.). Как правило, к 3–4 месяцу после очередного цикла ЭГК выраженность проявления основных симптомов достигала первоначального уровня.

Колебание самочувствия пациентов в ходе программной ЭГК хорошо отражали показатели качества жизни. Как общее физическое, так и общее психическое здоровье улучшались после очередного цикла ЭГК и снижались к началу следующего цикла. Показатель общего физического здоровья колебался от 24 до 40 баллов, а общего психического здоровья от 29 до 48 баллов.

В целом за весь период наблюдения можно было отметить тенденцию к некоторому снижению показателей качества жизни, несмотря на проводимое лечение, хотя различия были и не достоверны.

К концу периода наблюдения у 2 больных функциональный класс стенокардии снизился с третьего до второго, у одного больного — увеличился со второго до третьего. У 2 больных уменьшилась стадия ишемии нижних конечностей (у 2 — с III на II, у 1 — со II на I). У одного

больного увеличилась с I на II стадия ДЦЭП. В целом в исследуемой группе достоверные различия в степени тяжести проявлений ИБС, ОАСНК, ДЦЭП отсутствовали.

За три года наблюдения «кардиоваскулярное событие» возникло однажды. Это был мелкоочаговый инфаркт миокарда у одного из пациентов, т. е. показатель кардиоваскулярных событий (rate of cardiovascular events) составил 3,1 события на 1000 пациенто-месяцев.

При сравнении лабораторных показателей в начале и в конце периода наблюдения достоверно изменилась лишь концентрация фибриногена (на 31%) и выраженность криоглобулинемии (на 33,3%). Динамика концентрации общего ХС, ХС-ЛПНП, ХС-ЛПОНП и ХС-ЛПВП в ходе программной ЭГК представлена на рис. 12.

За 3 года наблюдения у пациентов отсутствовало достоверное снижение базальной концентрации общего ХС (концентрации ХС перед началом очередного цикла ЭГК), описанной при программном применении ЛНП-афереза и свидетельствующей о постепенном истощении запасов холестерина в организме. Колебания концентрации ХС-ЛПНП происходили синхронно с колебаниями общего ХС. Колебания концентрации ХС-ЛПОНП и ХС-ЛПВП были выражены незначительно и иногда находились в противофазе к колебаниям концентрации ХС-ЛПНП. Усредненная межцикловая концентрация общего ХС колебалась между 6 и 7 ммоль/л, ХС-ЛПНП — между 4 и 5 ммоль/л, ХС-ЛПВП — между 1 и 1,5 ммоль/л, без тенденции к снижению.

Интересные данные были получены при исследовании РТМЛ с тканевыми антигенами (сердечным и мозговым). Изменения данных показателей косвенно свидетельствовали о нали-

чии признаков иммуновоспалительного процесса в ишемизированных органах. До ЭГК РТМЛ с сердечным антигеном была патологически изменена в 74% случаев, а РТМЛ с мозговым антигеном — в 49% случаев. После ЭГК в большинстве случаев наблюдалась нормализация РТМЛ.

РТМЛ с сердечным антигеном была в пределах нормальных значений в 70% случаев, а РТМЛ с мозговым антигеном — в 88% случаев. Это свидетельствует об уменьшении выраженности иммуновоспалительной реакции в ишемизированных органах и очевидно связано с коррекцией цитокинового статуса.

Таким образом, в настоящее время можно констатировать, что, несмотря на достижение определенного клинического эффекта, полученные данные не позволяют однозначно рекомендовать программное применение ПО КСАП без сопутствующей гиполипидемической медикаментозной терапии для лечения пациентов с ГЛП и клиническими признаками атеросклероза. Эффективность удаления холестерина и атерогенных липопротеидов при ПО КСАП недостаточна для истощения запасов холестерина в организме. Прочие показания (реокоррекция, иммунокоррекция, снижение выраженности инсулинорезистентности и эндотелиальной дисфункции) требуют дополнительных сравнительных исследований с позиций доказательной медицины.

В заключении следует подчеркнуть, что основным принципом лечения болезней накопления является достижение и длительное поддержание отрицательного баланса в организме причинного вещества. Показания к проведению эфферентной терапии возникают в тех случаях, когда это не удается сделать традиционными методами.

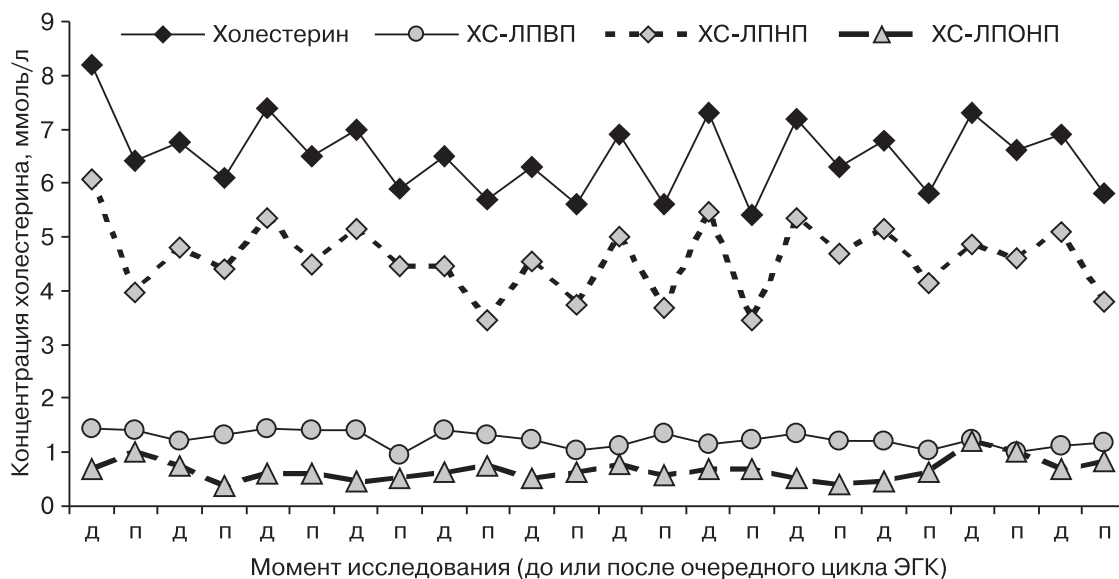


Рис. 12. Динамика концентрации ОХС и ХС липопротеидов в ходе программной ЭГК с использованием ПО КСАП.

Программа эфферентной терапии должна строиться с учетом вида патогена, объема его распределения, особенностей метаболизма, сопутствующей медикаментозной терапии, при постоянном мониторинге проводимого лечения.

При соблюдении основных принципов лечения болезней накопления можно существенно улучшить результаты лечения больных, повысить качество и удлинить продолжительность их жизни.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Насонова В.А., Барскова В.А.* Современное учение о подагре // Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». — Лекции для практикующих врачей. — М., 2004.
2. *Emmerson B.T., Row P.G.* An evaluation of the pathogenesis of the gouty kidney // *Kidney int.* — 1975. — Vol. 8, № 2. — P. 65–71.
3. *Мухин Н.А., Балкаров И.М., Лебедева М.В. и др.* Уратная нефропатия — от «бессимптомной» гиперурикозурии до хронического гемодиализа // *Нефрология.* — 1997. — Т. 1, № 3. — С. 7–10.
4. *Насонова В.А., Астапенко М.Г.* Клиническая ревматология. — Руководство для врачей. — М.: Медицина, 1989. — 592 с.
5. *McCarty D.* Arthritis and allied conditions. — Philadelphia, London. — 1989. — 2045 p.
6. *Тишко В.В.* Экстракорпоральная реокоррекция в комплексном лечении больных хроническим гломеруло-нефритом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 1998. — 26 с.
7. *Лопухин Ю.М., Арчаков А.И., Владимиров Ю.А., Коган Э.М.* Холестериноз. — М.: Медицина, 1983.
8. *Климов А.Н.* Аутоиммунная теория атерогенеза и концепция модифицированных липопротеидов // *Вестн. АМН СССР.* — 1989. — № 11. — С. 30–36.
9. *Susca M.* Heparin-induced extracorporeal low-density lipoprotein precipitation future, a new modification of HELP apheresis technique and first clinical results // *Ther. Apher.* — 2001. — Vol. 5, № 5. — P. 387–393.
10. *Bambauer R., Schneidewind J.M., Latza R.* Apheresis technologies for prevention and regression of atherosclerosis: clinical results // *ASAIO J.* — 1999. — Vol. 45, № 5. — P. 403–407.
11. *Higashikata T., Mabuchi H.* Long-term Effect of Low-density Lipoprotein Apheresis in Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia // *Ther. Apheresis and Dialysis.* — 2003. — Vol. 7, № 4. — P. 402–407.
12. *Карпов Р.С., Дудко В.А.* Атеросклероз: патогенез, клиника, функциональная диагностика, лечение. — Томск: STT, 1998. — 656 с.
13. *Saal S.D., Gordon B.R., Parker T.S., et al.* Extracorporeal LDL cholesterol removal: role of LDL-pheresis in combination with other hypolipidemic therapy to regress vascular disease // *Amer. J. Med.* — 1989. — Vol. 87, № 5. — P. 68N–74N.
14. *Гендель Л.Л.* Использование экстракорпорально модифицированной аутоплазмы при лечении больных распространенными формами атеросклероза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб, 1993. — 23 с.
15. *Климов А.Н., Белоцерковский М.В., Гуревич К.Я. и др.* Курсовое применение плазмообменов экстракорпорально модифицированной аутоплазмой на основе технологии криоплазмсорбции // *Эфферентная терапия.* — 1995. — Т. 1, № 3. — С. 29–36.
16. *Гуревич К.Я., Климов А.Н., Белоцерковский М.В. и др.* Перспективы экстракорпоральной гемокоррекции в лечении атеросклероза // *Эфферентная терапия.* — 1998. — Т. 4, № 1. — С. 17–20.
17. *Thompson G.R.* LDL apheresis // *Atherosclerosis.* — 2003. — Vol. 167, № 1. — P. 1–13.
18. *Макеева Т.И., Гуревич К.Я., Константинов В.О. и др.* Место плазмообмена экстракорпорально модифицированной аутоплазмой в комплексном лечении ишемической болезни сердца // *Эфферентная терапия.* — 1996. — Т. 2, № 3. — С. 24–28.
19. *Brunner R., Widder R.A., Walter P., Borberg H., Oette K.* Change in hemorrheological and biochemical parameters following membrane differential filtration // *Intern. J. Artif. Organs.* — 1995. — Vol. 18, № 12. — P. 794–798.
20. *Власов С.В., Власова И.В., Кравченко А.И., Крейнс В.М.* Эффективность метода экстракорпоральной криопреципитации в восстановлении эндотелийзависимой вазодилатации // *Эфферентная терапия.* — 1998. — Т. 4, № 3. — С. 27–30.
21. *Демченко Е.А., Вахрамеева Н.В., Бутомо М.И. и др.* Выявление эндотелиальной дисфункции у больных стенокардией напряжения: сравнение теста с физической нагрузкой и пробы с реактивной гиперемией // *Вестн. аритмол.* — 2005. — № 41. — С. 33–38.
22. *Sorensen K.E., Celermajer D.S., Spiegelhalter D.J. et al.* Noninvasive measurement of human endothelium-dependent arterial responses: accuracy and reproducibility // *Brit. Heart J.* — 1995. — Vol. 74. — P. 247–253.

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

УДК 54-414:544

ОЦЕНКА ДИНАМИКИ ПОГЛОЩЕНИЯ СОРБЕНТАМИ ВЕЩЕСТВ СРЕДНЕЙ И НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНОЙ МАССЫ, ФИКСИРУЕМЫХ НА РАЗНЫХ ДЛИНАХ ВОЛН

А.К.Мартынов, А.В.Соломенников, Н.А.Арсениев, Е.П.Тоскуева, С.М.Игнатьева, Н.Г.Сенина, Г.А.Бабенко

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

EVALUATION OF ADSORPTION OF MIDDLE- AND LOW MOLECULAR WEIGHT SUBSTANCES, MEASURED ON DIFFERENT WAVE LENGTHS, BY SORBENTS

A.K.Martynov, A.V.Solomennikov, N.A.Arseniev, E.P.Toskueva, S.M.Ignatieva, N.G.Senina, G.A.Babenko

Scientific-Research Institute of Physical Chemical Medicine, Moscow; St.Petersburg Medical Academy for Postgraduate Studies, Sy.Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2007 г.

Используя тест-систему, в основу которой были положены отличительные особенности поглощающих свойств ряда сорбентов и значениями сорбции на них известных компонентов сыворотки, отличающихся своими физико-химическими свойствами, авторы оценивали совпадения (линейный коэффициент корреляции) в поглощении тех или иных веществ с изменениями в величине поглощения в УФ-спектре ТХУ-устойчивых фракций на различных длинах волн в диапазоне от 200 нм до 310 нм. По результатам исследования авторы выявили отдельные зоны УФ-спектра, где преимущественно фиксируются ВСиНММ, отличающиеся по своим физико-химическим свойствам. В зоне 200–215 нм определяются ВСиНММ приближающиеся по своей способности связываться с сорбентами к фосфатам, для веществ определяемых в зоне 215–235 нм характерно преимущественное «подражание» поглощению холестерина. В зоне 245–270 нм фиксируются ВСиНММ, преимущественно повторяющие динамику поглощения фосфатов, но остающиеся «инертными» по другим выявляемым в данной системе свойствам. Для группы веществ, фиксируемых в зоне 270–295 нм характерно достоверное совпадение с поведением глобулинов в аналогичных условиях сорбции. В зоне 300 нм фиксируются ВСиНММ с наиболее выраженным повторением поглощения фосфатов и кальция. В диапазоне длин волн 305–310 нм выявляется высокое совпадение их физико-химических свойств с поведением в тест-системе альбуминов.

Linear correlation of adsorption of different substances and changes of light adsorption in Ultraviolet range (210–310 nm) of TCC-stable fractions was calculated by means of the test system based on adsorption properties of different sorbents for know serum components distinct in physical chemical properties. Specific zone in the UV range were determined for low and middle molecular weight substances. In the range of 210–215 nm, the low and middle molecular weight substances similar to phosphates in binding capacity were found, whilst the 215–235 nm range was specific to «cholesterol-mimic» substances. The 245–270 nm range was typical for low and middle molecular weight substances resembling phosphate adsorption, but «inert» to other properties, detected by the system. A group of substances detected in a 270–295 range resembled globulins adsorption in similar conditions. In 300 nm range, the substances mimicking phosphate and calcium adsorption were found. In a 305–310 range, the physical chemical properties of substances was similar to albumin.

ВВЕДЕНИЕ

Развитие эндогенной интоксикации (ЭИ) является универсальным патологическим процессом и с полным правом может быть отнесено

к типовым патологическим процессам, сопровождающим течение многих заболеваний [1]. Однако в качестве эндогенных токсинов (ЭТ) могут выступать самые различные вещества, с различной молекулярной массой, различной структурой

рой и различными физико-химическими свойствами [2]. При этом в зависимости от характера повреждений и расстройств «спектр» ЭТ, накапливающихся во внутренних средах организма может отличаться [3]. Поэтому определение биохимической составляющей формирования ЭИ представляет собой трудную задачу и, к настоящему времени, не имеет однозначного решения.

Одним из широко используемых интегральных биохимических методов оценки ЭИ в нашей стране является метод, основанный на осаждении крупномолекулярных белков биологических жидкостей трихлоруксусной кислотой (ТХУ). Этот метод впервые был предложен Н.И. Габриэлян [4] и выполнялся с добавлением 10% ТХУ с последующей детекцией надосадка на длине волны 280 нм.

Метод получил свое развитие в работах М.Я. Малаховой [5], где в качестве осаждающего реактива использовалась уже 15% ТХУ, а индикация осуществлялась в диапазоне длин волн от 200 нм до 300 нм. Полученный результат оценивался по суммарной площади фигуры, образованной соединением точек величины экстинкций и осью ординат. По мнению авторов, такая модификация позволяла суммарно оценивать накопление в крови и других биологических жидкостях разнообразных по составу средне- и низкомолекулярных веществ, образующихся при деструкции клеток и межклеточного вещества, и способных выполнять роль ЭТ [5].

Однако и этот метод определения веществ средней и низкой молекулярной массы (ВСиНММ) не в полной мере может удовлетворять потребностям оценки ЭИ, поскольку не учитывает состав образующихся ВСиНММ при различных заболеваниях и на различных этапах течения патологического процесса. Это положение иллюстрируют работы последних лет [6–8], в которых показано, что, несмотря на приблизительно одинаковый общий уровень ВСиНММ на этапах формирования патологии, их биологические свойства существенно отличаются.

Исходя из этого, можно сделать заключение, что совершенствование методов биохимической идентификации уровня ЭИ остается актуальной задачей практической медицины.

Цель настоящего исследования: выявление отличительных физико-химических свойств ВСиНММ, выделенных методом осаждения 15% ТХУ, определяемых на различных длинах волн УФ-спектра.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для достижения поставленной цели, была создана тест-система, в основу которой были положены отличительные особенности поглощающих свойств ряда известных сорбентов. В каче-

стве сорбентов использовали различные навески (0,1 г, 0,2 г и 0,3 г) активированного угля марки СКН (СКН), порошкообразного активированного угля (АПУ), микрокристаллической целлюлозы (МКЦ), лигносорба (ЛС), полисорба (ПС), пищевой добавки, созданной на основе хитозана (ХТ) [9]. Отличающиеся поверхностные характеристики и наличие различных активных центров у используемых сорбентов определяют их отличительные особенности в поглощении тех или иных веществ, различающихся по своим физико-химическим свойствам.

Исходя из этого положения на 1-м этапе исследований оценивали динамику изменений в сыворотке крови в присутствии различных сорбентов концентрации ряда известных, но отличающихся по своим свойствами веществ. В качестве таких показателей были выбраны данные изменений общего белка, альбуминов и глобулинов, холестерина, триглицеридов, глюкозы, мочевины, натрия, кальция, фосфора, набухаемость сорбента (поглощение воды). Концентрацию веществ определяли по общепринятым методикам на полифункциональном биохимическом анализаторе. Полученные значения изменений концентрации определявшихся веществ в различных опытах сопоставляли с исходной и рассчитывали процент поглощения для каждой навески сорбента.

На 2-м этапе в тех же образцах сыворотки крови на спектрофотометре (СФ-26) определяли интенсивность поглощения ультрафиолета фракциями ВСиНММ в диапазоне длин волн 200–310 нм с интервалом в 5 нм, полученными осаждением 15% ТХУ по известной методике [5] и сопоставляли с исходными (до контакта с сорбентами) с последующим расчетом процента поглощения на каждой длине волны.

На завершающем этапе рассчитывали коэффициент линейной корреляции между изменениями в присутствии образцов сорбентов концентрации известных тестовых веществ и динамикой изменений интенсивности поглощения ультрафиолета ТХУ-устойчивыми фракциями на каждой длине волны.

Ход исследования. Навеску каждого сорбента (0,1 г, 0,2 г и 0,3 г) помещали в мерную пробирку и отмечали общий вес пробирки и сорбента. Затем в пробирку добавляли 10 мл дистиллированной воды, перемешивали и давали отстояться в течение 2 часов. После этого осуществляли центрифугирование в течение 15 мин при скорости 3000 оборотов в 1 минуту. После центрифугирования надосадочную жидкость сливали, фиксировали массу пробирки с осадком и вычисляли массу влажного сорбента. К полученному осадку, содержащему гидратированный сорбент, добавляли 10 мл сыворотки крови, затем осуществляли тщательное перемешивание стеклянной палоч-

кой образовавшейся смеси и помещали пробирку в водяную баню на 3 часа. Инкубировали при 37° С и постоянном перемешивании. По окончании инкубации пробирку помещали в центрифугу и осуществляли отделение сыворотки крови путем центрифугирования со скоростью 3000 об/мин в течение 15 мин. Надосадок сливали в отдельную пробирку для последующих биохимических исследований. Далее производили соответствующие биохимические исследования.

Контрольные определения (исходная проба) проводили 2 раза.

Полученные результаты после инкубации с сорбентами соотносили с результатами контрольных (исходных) измерений и выражали в процентах.

Статистическую обработку с определением линейных коэффициентов корреляции (ККр) осуществляли на персональном компьютере с применением пакета программ Excel. За значимые ККр принимали значения показателя выходящие за пределы сигмальных отклонений ($G = \pm 0,28$ при $M = -0,042$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты определений интенсивности поглощения тестовых веществ по образцам сорбентов представлены в таблице.

Как свидетельствуют приведенные в таблице данные изменения концентрации определяемых веществ при добавлении сорбентов колебались в значительных пределах от $-22,0\%$ (поглощение) до $+40\%$ (увеличение содержания). Эти колебания подтверждали с одной стороны — наличие различных поверхностных свойств у используемых сорбентов, с другой — определенные отличия в связывании тестовых веществ, определяемые их физико-химическими свойствами.

Рассчитанные значения ККр между поглощением тестовых веществ и динамикой изменений величины экстинкции на отдельных длинах волн УФ-спектра принципиально подтверждали существование отличных по своим физико-химическим свойствам ТХУ-устойчивых ВСиНММ, фиксируемых в различных диапазонах определяемого спектра, а так же позволили с высокой долей вероятности определить соответствие их свойств свойствам тех или иных, определенных ранее биологических веществ сыворотки крови.

Так ВСиНММ, фиксируемые в диапазоне длин волн (200–210 нм), отличались от остальных высоким положительным ККр с изменениями динамики поглощения фосфатов (от 0,391 до 0,596 на разных длинах волн) и высокими отрицательными значениями ККр с поглощением натрия (от $-0,327$ до $-0,491$) и глюкозы (от $-0,405$ до $-0,513$). Определенная идентичность ВСиНММ, фиксируемых в диапазоне 215–240 нм, веществам, обладающим свойством липидорастворимости, подтверждалась высокими положительными значениями их ККр с динамикой изменений холестерина (от 0,376 до 0,438). Эта группа веществ по своим характеристикам так же являлась противоположной по рассматриваемым параметрам мочевины (ККр: от -315 до $-0,475$) и глюкозе (ККр: $-0,403$ на длине волны 245 нм).

Группа ВСиНММ, фиксируемая в диапазоне 245–265 нм отличалась от других следующей комбинацией величин ККр — их высокими устойчиво положительными значениями совпадения динамики изменений в растворе фосфатов (от 0,336 до 0,416) и отрицательными с изменениями содержания кальция (от $-0,446$ до $-0,515$).

Группа ТХУ-устойчивых ВСиНММ, фиксируемых в диапазоне 270–295 нм, отличалась от других устойчивыми высоко достоверными положительными значениями ККр с динамикой

Таблица

Средняя величина изменения концентрации тестовых веществ (%) в основном растворе, рассчитанная на 0,1 г добавляемого образца (n = 18)

Тестовые вещества	МКЦ	ХТ	СКН	ЛС	ПС	АПУ
Общий белок, г/л	-3,7	-3,6	1,1	0,67	-9,3	-4,2
Альбумины	0,5	2,0	-2,4	-2,5	2,0	6,2
Глобулины	-0,7	-2,8	0,0	3,4	-2,8	-8,6
Глюкоза	19,6	-1,8	3,0	3,0	-0,6	-1,7
Холестерин	-22,0	-10,4	-6,4	-16,7	-46,2	-19,5
Триглицериды	-11,4	-7,3	-4,2	-10,6	-16,4	-5,1
Мочевина	22,9	-12,0	-3,5	-9,3	26,4	15,7
Натрий	-4,2	-6,4	-0,8	-1,8	-13,0	-5,7
Кальций	-5,8	-9,0	-2,7	-10,8	-8,1	-12,2
Фосфор	20,2	35,0	-3,0	29,4	40,1	30,0

Примечание. Отрицательные значения указывают на уменьшение (поглощение), положительные — на увеличение в сыворотке крови после инкубации.

изменений глобулинов (от 0,464 до 0,666) и отрицательными с изменениями в растворе концентрации триглицеридов (от $-0,429$ до $-0,524$) и холестерина (от $-0,328$ до $-0,432$).

Группа веществ, фиксируемая на длинах волн 300–310 нм, согласно приводимым расчетам, распалась на две подгруппы, которые имели существенные отличия по ККр для одних и тех же тестовых веществ. Так на длине волны 300 нм фиксировались ВСиНММ, динамика содержания которых в экспериментах высоко достоверно положительно коррелировала с динамикой изменения фосфатов (0,618) и отрицательно с динамикой изменений содержания кальция ($-0,727$), а так же глюкозы ($-0,423$). Интересно, что ТХУ-устойчивые фракции ВСиНММ, дающие поглощение на длинах волн 305–310 нм, так же как и предыдущая группа, отрицательно коррелировали с динамикой содержания в растворе глюкозы ($-0,526$ для длины волны 305 нм), но в отличие от нее имели высокий положительный ККр с содержанием альбумина (0,443 и 0,625).

С величиной поглощения молекул воды (в наших исследованиях — набухаемостью) не зафиксировано значимых величин ККр с изменениями экстинкций ТХУ-устойчивых фракций ни на одной длине волны в определяемом спектре ультрафиолета.

Для более подробного разбора и сопоставления результатов оценки ККр между динамикой показателей экстинкций ВСиНММ на определенных длинах волн и изменениями тестовых веществ в стендовых опытах их значения представлены в виде диаграмм (рис. 1–3).

На диаграмме (рис. 1) представлены зависимости между величиной экстинкции ТХУ-устойчивых фракций на отдельных длинах волн и низкомолекулярными тестовыми веществами (ионами) несущими различный по знаку заряд. В качестве таких тестовых веществ в наших стендовых опытах могли выступать отрицательные ионы фосфатов и положительные — натрия и кальция. На диаграмме хорошо прослеживается четкая обратная зависимость изменений концентрации положительных и отрицательных ионов, что позволяет обоснованно говорить о взаимозависимости изучаемых явлений с зарядом иона, по крайней мере, в представленной системе координат. При этом можно выделить 6 зон в спектре ВСиНММ существенно отличающихся по предложенному показателю.

Несмотря на то, что практически на всех длинах волн ККр изменений экстинкций ТХУ-устойчивых фракций имел положительное значение по отношению к изменениям в содержании фосфатов, т. е. их заряд «тяготел» к отрицательному, тем не менее, в зонах 200–220 нм, 245–270 нм

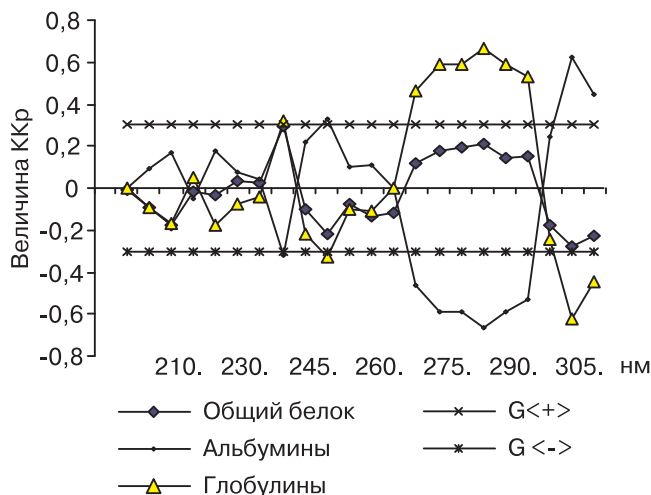


Рис. 1. Значение ККр между изменениями экстинкций в ультрафиолетовом спектре ТХУ-устойчивых фракций и поглощение «тестовых» веществ в стендовых опытах с добавлением различных сорбентов (G-зона стандартного отклонения).

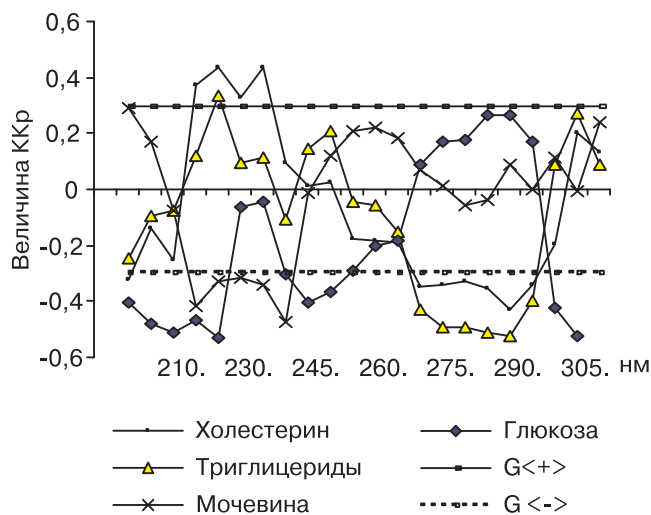


Рис. 2. Значение ККр между изменениями экстинкций в УФ-спектре ТХУ-устойчивых фракций и поглощение «тестовых» веществ в стендовых опытах с добавлением различных сорбентов (G-зона стандартного отклонения).

и 295–300 нм его значение устойчиво значимо выходило за пределы сигмальных отклонений, что, в свою очередь, сопровождалось высокими отрицательными значениями ККр в соответствующих зонах с показателями изменений кальция и не столь выраженными, но аналогичными изменениями в содержании натрия.

В зонах 220–240 нм, 270–290 нм и 305–310 нм отклонения от среднего соответствующих значений ККр нивелировалось, а по отношению к ионам натрия даже становились положительными в зонах 220–240 нм и 270–295 нм.

Таким образом, можно предположить, что ВСиНММ, фиксируемые в зонах 200–220 нм,

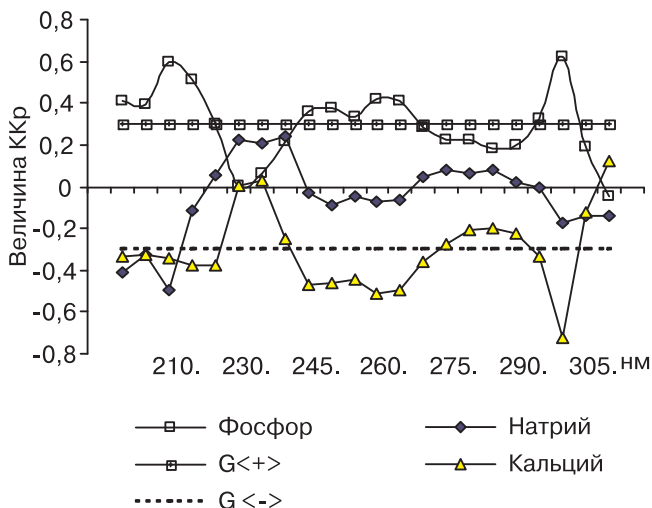


Рис. 3. Значение ККр между изменениями экстинкций в УФ-спектре ТХУ-устойчивых фракций и поглощение «тестовых» веществ в стендовых опытах с добавлением различных сорбентов (G-зона стандартного отклонения).

245–270 нм и 295–300 нм, обладают относительно высоким отрицательным зарядом.

На рис. 2 вынесены значения ККр между изменениями концентрации липидорастворимых веществ (холестерина и триглицеридов) и слабо-растворимых в них нейтральных анолитов (мочевины и глюкозы). В представленной на рисунке системе координат эти вещества, отличающиеся по указанным свойствам, имели диаметрально противоположную динамику, за исключением зоны 225–235 нм. Исходя из этого, представлялось обоснованным использование предложенной диаграммы в оценке свойств жирорастворимости ВСиНММ, определяемых в различных зонах спектра. При этом было установлено, что устойчиво значимые положительные ККр с потреблением холестерина сорбентами фиксируются в зоне 215–235 нм.

Показатели ККр с потреблением триглицеридов, в целом, по своему знаку повторяли значения для холестерина, однако в этой зоне не имели столь значимой величины. В то же время в зоны 200–245 нм и 270–295 нм зафиксированы значимо отрицательные значения ККр между поглощением на сорбентах ВСиНММ этих зон и поглощением холестерина и триглицеридов.

Таким образом, результат анализа этой диаграммы позволяет определить зону поглощения 215–235 нм, как зону, в которой фиксируются ВСиНММ обладающие выраженными липофильными свойствами, а в зоне 270–295 нм — выраженными гидрофильными. Отличительные особенности, выявляемые в зоне 230–235 нм (уменьшение значимых отрицательных значений ККр по глюкозе на фоне высоких значений ККр по холестерину), по нашему мнению, могут указывать на

детергирующие свойства ВСиНММ, фиксируемых в этой зоне. Т. е. эти вещества, обладая высокой способностью к растворению в липидах, не укрепляют, а разрушают липидный слой, тем самым, открывая доступ гидрофильным веществам к компартментам жидкости, сквестрированной в межламнарном пространстве, что и ведет к «утрате» отрицательной взаимозависимости между поглощением холестерина и глюкозы из сыворотки крови при добавлении сорбентов.

Из данных по значениям ККр между изменениями показателей содержания общего белка, альбуминов и глобулинов и ВСиНММ, определяемых методом осаждения ТХУ, приведенных на диаграмме (см. рис. 3) следует, что изменения показателей общего белка и ВСиНММ не выявляют между собой тесной связи на всех определяемых длинах волн. Однако при раздельном определении фракций альбуминов и глобулинов выявлялись высоко достоверные корреляционные связи в зонах 270–295 нм и 305–310 нм. Так для зоны 270–295 нм были характерны высокие положительные значения линейной корреляции между определяемыми ВСиНММ и связыванием глобулинов, а для зоны 305–310 нм — альбуминов. В остальных зонах УФ-спектра ККр не выходили за пределы стандартного отклонения.

Исходя из условий проведения экспериментов и способа их оценки, можно сделать предположение о том, что фиксируемые в указанных зонах ВСиНММ по своему химическому составу представлены преимущественно аминокислотно-содержащими фрагментами, приближающимися по свойствам к глобулинам (зона 270–295 нм) или альбуминам (зона 305–310 нм).

На основании проведенного выше анализа результатов сопоставления абсорбционных свойств тестовых веществ сыворотки крови и ТХУ-устойчивых фракций можно сделать следующее обобщающее заключение.

Результаты работы подтверждают присутствие в составе ВСиНММ, определяемых методом осаждения ТХУ, различных по своим физико-химическим свойствам групп веществ. При этом можно выделить зоны ультрафиолетового спектра, где преимущественно фиксируются вещества отличающиеся по своим физико-химическим свойствам. Так, в зоне 200–215 нм определяются ВСиНММ, предположительно несущие отрицательный заряд и обладающие выраженными гидрофильными свойствами. Для веществ, определяемых в зоне 215–235 нм, характерно преимущественное наличие гидрофобных свойств и, возможно, обладание детергирующим действием.

В зоне 245–270 нм фиксируются ВСиНММ, несущие преимущественно отрицательный заряд, но остающиеся «инертными» по другим выявляемым в данной системе свойствам.

Для группы веществ, фиксируемых в зоне 270–295 нм характерна относительно высокая гидрофильность при отсутствии выраженного отрицательного заряда, а так же достоверное совпадение с поведением глобулинов в аналогичных условиях сорбции.

Особняком стоит зона 300 нм, где фиксируются ВСиНММ с наиболее выраженным отрицательным зарядом, однако слабо коррелирующие, в наших экспериментах, с динамикой изменений липидорастворимых холестерина и триглицеридов.

Отличительной особенностью последнего отрезка диапазона длин волн (305–310 нм) определяемых ВСиНММ является высокое совпадение их физико-химических свойств в наших экспериментах с поведением альбуминов.

Продолжая начатое обсуждение, хотелось бы заметить, что определение «группы ВСиНММ»

в том или другом диапазоне УФ-спектра является условным, поскольку ВСиНММ имеют сложную структуру и отдельные фрагменты их молекулы могут поглощать «свет» в разных диапазонах. При этом их свойства будут определяться не только конкретными составляющими «элементарными единицами», но и их соотношением. Возможно определенное перекрытие зон «ответственности», в том числе, связано с этим фактом.

Результаты проведенного исследования, по нашему мнению, не только подтверждают поликомпонентность ВСиНММ, определяемых с использованием ТХУ, но и определенным образом указывают путь их дифференцированной оценки, исходя из отличающихся физико-химических свойств компонентов, определенным образом коррелирующих с величиной поглощения в различных зонах УФ-спектра.

ЛИТЕРАТУРА

1. Симбирцев С.А., Беляков Н.А. Патофизиологические аспекты эндогенных интоксикаций / Сб. тез. междунар. симпоз.: Эндогенные интоксикации.— СПб., 1994.— С. 5–9.
2. Малахова М.Я. Формирование биохимического понятия «Субстрат эндогенной интоксикации» / Сб. тез. междунар. симпоз.: Эндогенные интоксикации.— СПб., 1994.— С. 38.
3. Гуревич К.Я., Костюченко А.Л. Современная концепция применения методов эфферентной терапии при эндогенной интоксикации / Сб. тез. междунар. симпоз.: Эндогенные интоксикации.— СПб., 1994.— С. 89–94.
4. Габриэлян Н.И., Левицкий Э.Р., Щербакова О.И. и др. Гипотеза средних молекул в практике клинической нефрологии // Тер. арх.— 1983.— № 6.— С. 76–78.
5. Малахова М.Я. Метод регистрации эндогенной интоксикации // СПб.: СПбМАПО, 1995.— 34 с.
6. Станчиц И.В. Энтеро- и колонсорбция при нарушении проходимости толстой кишки вследствие рака: Автореф. дисс. ... канд. мед наук.— СПб., 2002.— 20 с.
7. Чубейко В.О., Гребнева О.Л., Долганова Т.И., Ключин Н.М. Влияние эндогенной интоксикации на показатели регионарной гемодинамики у больных с хроническим остеомиелитом костей голени // Эфферентная терапия.— 2005.— Т. 11, № 3.— С. 45–48.
8. Миронов П.И., Карпова Л.В., Лыков А.В., Тихонов А.П. Динамика транспорта кислорода и эндотоксемии в остром периоде тяжелой термической травмы // Эфферентная терапия.— 2005.— Т. 11, № 3.— С. 55–57.
9. Беляков Н.А., Королькова С.В. Адсорбенты.— СПб.: СПбМАПО, 1997.— 80 с.

Поступила в редакцию 15.12.2006 г.
Рецензент Н.А.Беляков.

УДК 616.24:615.849.19

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЛАЗЕРОТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ПНЕВМОНИЕЙ

У.Р.Фархутдинов
Больница № 21, г. Уфа, Россия

LASER THERAPY IN COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH PNEUMONIA

U.R.Farkhutdinov
Hospital 21, Ufa, Russia

© У.Р.Фархутдинов, 2007 г.

Методом регистрации люминолзависимой хемилюминесценции у 63 больных с пневмонией исследовали генерацию активных форм кислорода в цельной крови. Интенсивность хемилюминесценции цельной крови больных зависела от выраженности воспалительного процесса. Были выделены группы больных с высокой и низкой хемилюминесценцией крови. В комплексном лечении 19 больных с пневмонией применили внутрисосудистое лазерное облучение крови. У большинства больных с высокой хемилюминесценцией крови, лечившихся с применением внутрисосудистого лазерного облучения крови, длительно сохранялись нарушения свободнорадикального окисления, в ряде случаев воспалительный процесс приобретал затяжной характер. Напротив, при низкой интенсивности хемилюминесценции крови больных с пневмонией, внутрисосудистое лазерное облучение крови усиливало генерацию активных форм кислорода и повышал эффективность лечения. Регистрация хемилюминесценции цельной крови может быть использована для обоснования назначения внутрисосудистого лазерного облучения крови и контроля за состоянием больных с пневмонией в процессе лазеротерапии.

Generation of active oxygen forms (AOF) in whole blood was studied in 63 patients with pneumonia by luminol-dependent chemiluminescence (ChL) registration. ChL intensity depended on inflammatory process expression. Groups of patients with high and low blood ChL were distinguished. In 19 patients with pneumonia intravascular laser exposure of the blood (ILEB) was added to therapeutic complexes. Disorders of free radical oxidation persisted for a long time in the majority of patients with high ChL of the blood treated by ILEB; in many cases the inflammatory process acquired protracted pattern. By contrast in patients with low intensity of blood ChL, ILEB stimulated generation of AOF and increased the treatment efficiency. Hence, whole blood ChL can be used for ILEB prescription and monitoring the patients status during laser therapy.

ВВЕДЕНИЕ

Нарушение свободнорадикального окисления (СРО) является универсальным механизмом развития различных патологических состояний, в том числе и неспецифических заболеваний легких (НЗЛ) [1, 2]. В легких имеются все условия для развития окислительного стресса: прямой контакт с кислородом атмосферного воздуха, высокие концентрации ненасыщенных жирных кислот, являющихся основным субстратом свободнорадикального перекисного окисления липидов (ПОЛ), присутствие альвеолярных макрофагов, продуцирующих в процессе фагоцитоза активные формы кислорода (АФК) [3–5]. Избыточная генерация АФК инициирует ПОЛ, оказывает повреждающее действие на окружающие

ткани, в то время как недостаточное образование АФК и их метаболитов, обладающих бактерицидным действием, может повлечь за собой хронизацию воспалительного процесса [6, 7].

Исходя из этого, использование лечебных факторов, способных корригировать интенсивность генерации АФК фагоцитами, приобретает патогенетическое значение. Одним из перспективных методов лечения больных с НЗЛ, способствующих восстановлению механизмов саногенеза, является лазеротерапия [8, 9]. Вместе с тем, остается недостаточно изученным влияние внутрисосудистого лазерного облучения крови (ВЛОК) на экспрессию АФК фагоцитами, не разработаны показания к назначению данной процедуры и критерии ее эффективности у больных с НЗЛ*.

* *Примечание редакции.* Следует заметить, что впервые значимость фотолюминесценции крови, связанной с интенсивностью окислительных процессов в крови, для прогнозирования эффективности фотогемотерапии (экстракорпоральной)

Целью данной работы явилось исследование генерации АФК в цельной крови у больных с пневмонией методом регистрации люминолзависимой хемилюминесценции, изучение характера влияния ВЛОК на эти процессы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Под наблюдением находились 63 больных с внегоспитальной пневмонией (ВП) в возрасте от 20 лет до 60 лет. Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц сопоставимых с больными по полу и возрасту. У всех больных в динамике проводились клинико-лабораторные, рентгенологические, инструментальные методы исследования, оценивалась функция внешнего дыхания (ФВД). Регистрацию люминолзависимой ХЛ (ЛЗХЛ) цельной крови, отражающей интенсивность генерации АФК, осуществляли аппаратом «Хемилуминомер-003» (Россия). Кровь из локтевой вены больных забирали утром натощак в количестве 3 мл и помещали в пластиковую пробирку с гепарином из расчета 50 ЕД/мл.

Вначале в течение 10 минут регистрировали спонтанную ХЛ (СПХЛ) цельной крови. Для этого к 2 мл изотонического раствора натрия хлорида с растворенным в нем 10–5 М люминолом добавляли 0,1 мл крови и помещали в термостатируемую камеру прибора, где поддерживалась постоянная температура 37° С.

Для изучения индуцированной ХЛ (ИНХЛ), отражающей микробицидный потенциал клеток, использовали 18-часовую культуру стафилококка штамма — 209 с концентрацией 10^9 микробных клеток в 1 мл. В иммунологической планшете смешивали 0,1 мл крови с 0,01 мл культурой стафилококка и инкубировали в течение 2 минут. После этого содержимое планшеты вносили в 2 мл изотонического раствора натрия хлорида с люминолом и помещали в прибор. Запись свечения проводили также в течение 10 минут. Анализировали спонтанное свечение (СПС), максимальную светимость (МС), светосумму свечения (СС). Полученные результаты выражали в относительных единицах по отношению к эталону свечения, суммарный световой поток которого составил $5,1 \times 10^5$ квант/сек.

Общепринятую терапию (ОТ) с использованием антибактериальных, противовоспалительных, муколитических препаратов, физиотера-

певтических процедур получали 44 больных с ВП. В комплексе лечебных мероприятий у 19 больных с ВП на фоне общепринятой терапии был применен ВЛОК. Облучение крови с применением лазера у больных проводили через кубитальную вену полупроводниковым квантовым генератором АЛТО 500/4–006 (терапевт) с длиной волны 0,67 нм. Мощность лазерного излучения на конце световода составила 2 мВт, продолжительность сеанса ВЛОК — 30 минут, всего на курс лечения назначали 8 процедур.

Статистическая обработка полученных результатов проведена при помощи программы «Statistica» с использованием t-критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При госпитализации состояние 52 больных ВП было расценено как средней тяжести, 11 — как тяжелое. Объем поражения легочной ткани у 38,1% обследованных составил один сегмент, у 30,1% — два и более сегмента, у 31,8% — занимал целую долю, у 15,9% больных инфильтративные изменения выявлялись в обеих легких. Различного характера осложнения (шок, абсцедирование, плеврит) отмечались у 38,1% больных.

При анализе показателей ЛЗХЛ цельной крови больные с ВП были разделены на группы с высокой и низкой интенсивностью свечения.

В 1-ю группу вошли 27 больных с ВП, у которых наблюдалось повышение показателей ЛЗХЛ цельной крови.

2-ю группу составили 36 больных с ВП с низкой интенсивностью ЛЗХЛ.

У больных с ВП 1-й группы показатели СПХЛ крови превышали контрольные данные в среднем в 1,9–3,8 раза ($p < 0,01$). Аналогичные показатели ИНХЛ у этих больных были выше, чем у здоровых в 2,6–4,6 раза ($p < 0,01$). При анализе клинической картины заболевания в этой группе больных установлены следующие особенности. Так, 81,5% больных с ВП были госпитализированы в первые сутки заболевания. Объем поражения легочной ткани у 37,0% больных составил целую долю, гипертермия свыше 38° С наблюдалась у 44,4%, гнойный характер мокроты отмечался у 76,3%, лейкоцитоз более 10×10^9 /л регистрировался у 40,4%, а СОЭ выше 40 мм/ч — у 29,6% больных. Значительные нарушения ФВД и различного характера осложнения (плеврит, абсцедирование и т. д.) были выявлены у 40,7% больных с ВП.

и индивидуализации режима фотомодификации крови в нашей стране показана в исследованиях Н.А.Дваладзе, что отражено в его статьях, докторской диссертации «Аутоотрансфузия фотомодифицированной крови при нарушениях иммунитета в хирургической практике» (1993). Роль спонтанной фотохемилюминесценции и индуцированной при фотомодификации крови в первичных механизмах лечебного действия внутрисосудистой фототерапии, выборе режима фотомодификации крови и клинической эффективности фототерапии были показаны в работах А.В.Марченко и И.Г.Дуткевича (см. главу «Квантотерапия» в монографии «Альтернативная медицина» (1994); главу «Физиотерапия» в руководстве для врачей «Немедикаментозная терапия» (2005); журнальные статьи 1990–1999 гг.) и докторской диссертации А.В.Марченко «Внутрисосудистая фотомодификация крови в хирургии и смежных областях» (1999).

Полученные данные указывали, что у больных с ВП 1-й группы течение заболевания характеризовалось повышенной генерацией АФК в цельной крови и высокой степенью активности воспалительного процесса.

У больных с ВП 2-й группы показатели СПХЛ цельной крови были снижены в среднем в 1,3–1,9 раза по сравнению с контролем ($p < 0,05$). Интенсивность спонтанного свечения и светосумма индуцированной культурой стафилококка ХЛ крови этих больных достоверно не отличались от аналогичных показателей здоровых (таблица).

значено ВЛОК, остальные 19 больных с ВП в этой группе получали общепринятую терапию.

После первой процедуры ВЛОК у больных с ВП 1-й группы показатели СПХЛ практически не изменились (см. таблицу). Скорее всего, клетки крови уже значительно активированные до ВЛОК, слабо реагируют на лазерное излучение. Кроме того, после первого сеанса ВЛОК у больных с ВП с исходно высокими показателями ЛЗХЛ крови, снижалась светосумма индуцированного свечения, отражающая резервные возможности фагоцитов. В дальнейшем у больных

Таблица

Интенсивность спонтанного свечения и светосумма индуцированной хемилюминесценции крови у больных с внегоспитальной пневмонией

Группа обследованных	Спонтанная хемилюминесценция			Индуцированная хемилюминесценция		
	спонтанное свечение	максимальная светимость	светосумма свечения	спонтанное свечение	максимальная светимость	светосумма свечения
Контроль (n = 30)	0,43±0,06	1,49±0,09	8,80±0,82	1,54±0,13	2,73±0,18	22,17±1,08
Больные с внегоспитальной пневмонией						
1-я группа						
До лечения (n = 27)	0,81±0,06**	5,60±0,62**	33,67±4,71**	3,91±0,45**	16,48±1,6**	103,18*8,21**
После первого ВЛОК (n = 8)	0,74±0,09*	6,24±0,60**	35,62±2,50**	4,26±0,36**	17,29±1,60**	87,78±7,70**
После курса ВЛОК (n = 8)	0,37±0,05	4,69±0,38*	13,16±1,20*	2,14±0,20*	12,72±1,10**	80,60±7,78**
После ОТ (n = 19)	0,35±0,06	2,09±0,48	11,67±1,40*	2,14±0,3*	5,71±0,87*	48,8±4,40*
2-я группа						
До лечения (n = 36)	0,24±0,02**	1,13±0,06*	5,21±0,28*	1,37±0,14	5,80±0,54*	33,70±2,51
После первого ВЛОК (n = 11)	0,39±0,06	1,23±0,12	6,91±0,4*	1,99±0,41	6,94±0,93*	48,16±3,50*
После курса ВЛОК (n = 11)	0,38±0,06	1,49±0,11	8,21±0,86	1,50±0,13	5,01±1,01*	47,21±3,70*
После ОТ (n = 25)	0,23±0,036	1,04±0,08*	5,53±0,49*	1,38±0,13	5,43±0,45*	33,70±3,16

Примечание: ВЛОК — внутрисосудистое лазерное облучение крови; ОТ — общепринятая терапия.

Достоверность отличий по сравнению с контролем: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$.

Согласно анамнестическим данным 63,8% больных с ВП этой группы были госпитализированы через неделю и в более поздние сроки от начала заболевания. У этих больных гипертермия свыше 38° С наблюдалась в 19,4% случаев, гнойный характер мокроты отмечался в 30,5%; высокий лейкоцитоз периферической крови и значительно увеличение СОЭ выявлялись соответственно в 14,7% и 11,1% случаев. Значительные нарушения легочной вентиляции регистрировались у 13,9% больных, а различные осложнения — у 16,7% обследованных.

Таким образом, у больных с ВП 2-й группы отмечалось снижение генерации АФК в цельной крови. Активность воспалительного процесса у них, судя по клинико-лабораторным данным, была менее выражена, чем у больных с ВП 1-й группы.

В последующем в комплексное лечение 8 больным с ВП с высокой ЛЗХЛ крови было на-

значено ВЛОК, так и общепринятыми методами, интенсивность ЛЗХЛ уменьшилась, но все же превышала контрольные значения. Более того, у больных с ВП получивших ВЛОК, при выписке показатели ХЛ крови были даже выше, чем у лечившихся общепринятыми методами (см. таблицу).

Данный факт можно расценивать как свидетельство сохраняющихся нарушений генерации активных форм кислорода в крови у больных с ВП на фоне ВЛОК. При выписке из стационара у больных, лечившихся как с использованием ВЛОК, так и без него, с одинаковой частотой регистрировались кашель, катаральные явления в легких, лейкоцитоз в периферической крови, увеличенная СОЭ, нарушения вентиляционных показателей. Более того, среди больных с ВП с высокой интенсивностью ЛЗХЛ крови, получивших ВЛОК, затяжное течение заболевания

наблюдалось в 37,5% случаев, тогда как при лечении только общепринятыми методами сравнительно реже — в 27,7% случаев.

Таким образом, использование ВЛОК у больных с ВП с высокой интенсивностью ЛЗХЛ крови поддерживало гиперпродукцию АФК в крови, сохраняло активность воспалительного процесса и в ряде случаев приводило к затяжному течению заболевания.

Во 2-й группе больных с ВП с низкой интенсивностью ЛЗХЛ крови ВЛОК был применен у 11 пациентов, остальные 25 человек — были пролечены общепринятыми методами.

После первой процедуры ВЛОК светосумма СПХЛ цельной крови у больных с ВП повысилась в 1,3 раза, а светосумма индуцированного свечения увеличилась в среднем в 1,4 раза (см. таблицу). В процессе лечения ВЛОК интенсивность спонтанного свечения крови у больных с НЗЛ достигла нормальных значений, а светосумма индуцированной ХЛ сохранялась на высоком уровне. Это указывало на возросший в результате ВЛОК микробицидный потенциал клеток крови. После проведенного лечения ВЛОК у больных с ВП в этой группе затяжное течение заболевания регистрировалось только в одном случае. При выписке кашель и лейкоцитоз в крови сохранялись у 9,1% больных, повышенная СОЭ регистрировалась у 36,4%, нарушения вентиляционных показателей выявлялись у 18,7% больных.

При общепринятой терапии у больных с ВП 2-й группы интенсивность ЛЗХЛ цельной крови существенным образом не изменилась, т. е. имевшаяся первоначально депрессия микробицидной активности клеток крови сохранялась (см. таблицу). Воспалительный процесс принял затяжное течение у 32,0% этих больных. После лечения у них кашель сохранялся в 46,9% случаев, лейкоцитоз в крови регистрировался в 20,0%, увеличение СОЭ — в 60,0%, нарушения ФВД выявлялись в 36,0% случаев.

Следовательно, применение ВЛОК у больных с ВП с низкими показателями ЛЗХЛ усиливало экспрессию АФК в крови, повышало микробицидную активность фагоцитов и в итоге улучшало течение заболевания.

Таким образом, как свидетельствуют полученные результаты, использование ВЛОК имело различную эффективность у больных с ВП. При исходно высокой интенсивности ЛЗХЛ крови применение ВЛОК не только не привело к улучшению течения заболевания, но в ряде случаев способствовало замедлению разрешения

воспалительного процесса. Напротив, в группе больных с низким уровнем свечения крови, положительный клинический эффект лазеротерапии был наиболее выраженным.

Обсуждая механизмы влияния ВЛОК на адаптационные процессы нельзя не учитывать способности лазерного излучения изменять формирование и течение типовых реакций организма, в том числе и СРО. На молекулярном уровне лазерное излучение обладает как прооксидантными, так и антиоксидантными свойствами [10]. При участии эндогенных порфиринов лазер потенцирует образование синглетного кислорода и других АФК [11, 12], и в то же время он способен активировать акцепторы ферментативных антиоксидантов [13, 14]. Реализация этих качеств лазера на клеточном уровне может существенным образом сказаться на течении воспалительного процесса, особенно при уже измененной активности фагоцитов. На фоне повышенной продукции АФК фагоцитами, прооксидантное действие лазера увеличивает риск развития альтеративных процессов, неблагоприятного течения заболевания. Напротив, при сниженной генерации АФК, ВЛОК стимулирует микробицидную активность фагоцитов, улучшает репаративные процессы.

Как свидетельствуют проведенные исследования, использование метода регистрации ЛЗХЛ цельной крови позволяет дифференцированно подойти к назначению ВЛОК больным с пневмонией и осуществлять мониторинг возникающих при этом клинико-функциональных изменений.

ВЫВОДЫ

1. У больных с пневмонией методом регистрации люминолзависимой хемилюминесценции выявлены повышенная и пониженная продукция активных форм кислорода в цельной крови. Интенсивность хемилюминесценции у больных зависела от выраженности воспалительного процесса.

2. Внутрисосудистое лазерное облучение крови повышает генерацию активных форм кислорода, его применение показано и наиболее эффективно у больных с пневмонией с низкой люминолзависимой хемилюминесценцией крови.

3. Метод регистрации люминолзависимой хемилюминесценции крови у больных с пневмонией позволяет обосновать назначение внутрисосудистого лазерного облучения крови в состав комплексной терапии и контролировать ее эффективность.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Коган А.Х.* Фагоцитзависимые кислородные — свободнорадикальные механизмы аутоагрессии в патогенезе внутренних болезней // Вестник РАМН.— 1999.— № 2.— С. 3–10.
2. *Соодаева С.К.* Роль свободнорадикального окисления в генезе ХОБЛ // Атмосфера.— 2002.— Т. 1, № 4.— С. 24–25.
3. *Янковский О.Ю.* Токсичность кислорода и биологические системы (эволюционные, экологические и медико-биологические аспекты.— СПб.: Игра.— 2000.— 294 с.
4. *Сыромятникова Н.В., Гончарова В.А., Котенко Т.В.* Метаболическая активность легких.— Л., 1987.— 165 с.
5. *Fridovich I.* Oxygen toxicity — a radical explanation // J. exp. Biol.— 1998.— Vol. 201, № 8.— P. 1203–1209.
6. *Абдрахманова Л.М., Фархутдинов У.Р., Фархутдинов Р.Р.* Особенности экспрессии активных форм кислорода клетками крови у больных хроническим бронхитом // Тер. арх.— 2001.— № 3.— С. 45–48.
7. *Зенков Н.К., Меньшикова Е.Б.* АКМ — главное оружие фагоцитов в борьбе с микроорганизмами // Активные формы кислорода, оксид азота, антиоксиданты и болезни человека.— Смоленск, 2005.— С. 32–35.
8. *Амиров Н.Б.* Динамика мембранной проницаемости эритроцитов при лазеротерапии пневмонии // Пульмонология.— 2003.— № 4.— С. 44–48.
9. *Бурдули Н.М., Аксенова И.З.* Низкоинтенсивная лазерная терапия в комплексном лечении больных хроническим обструктивным бронхитом // Лазерная медицина.— 2003.— Т. 7.— Вып. 1.— С. 33–34.
10. *Доровских В.А., Бородин Г.Т., Бородин Е.А и др.* Низкоинтенсивное лазерное воздействие и свободнорадикальное окисление липидов в эксперименте и клинике / The 1-st International Congress Laser and Health / Surgus, 1997.— P. 6.
11. *Чичук Т.Р., Страшкевич И.А., Клебанов Г.И.* Свободнорадикальные механизмы стимулирующего действия низкоинтенсивного лазерного излучения // Вестн. РАМН.— 1999.— № 2.— С. 27–31.
12. *Berki T., Nemeth P.* Photo-immunotargeting with haematoporphyrin conjugates activated by a lower He-Ne-laser // Cancer Immunol. and Immunother.— 1992.— Vol. 35.— P. 69–74.
13. *Ракита Д.Р., Урясьев О.М, Гармаш В.Я. и др.* Влияние лазеротерапии на липиды и антиоксиданты в крови больных бронхиальной астмой // Тер. арх.— 1997.— № 11.— С. 49–50.
14. *Васильев А.П., Стрельцова М.Н., Секичева М.А.* Клинический эффект низкоинтенсивного лазерного излучения как результат формирования адаптации организма // Вопр. курортол.— 1999.— № 4.— С. 49–51.

Поступила в редакцию 2.10.2006 г.
Рецензент *И.Г.Дуткевич.*

УДК 612.663.53:616-08

ЭФФЕРЕНТНЫЕ МЕТОДЫ В ЛЕЧЕНИИ АУТОИММУННОГО БЕСПЛОДИЯ У МУЖЧИН

Д.Г.Кореньков, В.Е.Марусанов

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, Россия

EFFERENT METHODS OF TREATMENT FOR MALE AUTOIMMUNE INFERTILITY

D.G.Korenkov, V.E.Marusanov

St.Petersburg Medical Academy for Postgraduate Studies, St.Petersburg, Russia

© Д.Г.Кореньков, В.Е.Марусанов, 2007 г.

Обследованы 315 мужчин с аутоиммунным бесплодием. Определялся уровень антиспермальных антител в плазме крови и сперме, активность свободнорадикального окисления, показатели клеточного и гуморального иммунитета. Установлены показания к проведению плазмафереза, гемосорбции, криоплазмасорбции в сочетании с внутрисосудистой фотомодификацией крови, что способствовало снижению уровня антиспермальных антител в плазме крови и сперме, улучшению основных показателей спермограммы и снижению сроков лечения.

315 males with autoimmune infertility were investigated. Plasma and sperm titres of antisperm antibodies and lipid peroxidation activity were assessed as well as a battery of immune tests for cellular and humoral immunity was performed. The indications for plasmapheresis, hemocarboperfusion, cryoplasma-carboperfusion administration combined with intravascular blood irradiation in male autoimmune infertility were established. These methods were found to eliminate antisperm antibodies from both plasma and sperm. Sperm analysis improved and the duration of treatment decreased.

ВВЕДЕНИЕ

Разработка рациональных направлений лечения больных мужчин с аутоиммунным бесплодием (АИБ) постоянно сохраняет актуальность в связи с достаточно высокой распространенностью этой патологии и низкой эффективностью проводимой терапии. Действительно, высокий уровень антиспермальных антител (АСАТ) в эякуляте и плазме крови является фактором нарушения фертильности у 18% мужчин из бесплодных пар и оказывает разнообразные отрицательные влияния на различные этапы репродуктивного процесса [1–4]. При этом все элементы патогенеза иммунозависимого бесплодия, которые должны определять направления его терапии, нельзя считать полностью выясненными.

Так, многочисленными исследованиями достоверно доказано, что повреждение репродуктивных органов (травмы, заболевания) способствует образованию антиспермальных антител к сперматогенному эпителию семенных канальцев и повышенной проницаемости гематотестикулярного барьера (ГТБ), а высокое содержание антиспермальных антител в эякуляте значительно снижает количественные и качественные показатели спермограммы [5–8].

Наиболее отрицательное влияние на сперматогенез и подвижность сперматозоидов оказывает

избыток антител классов IgM и IgG, и в меньшей степени — IgA, что обусловлено их высокой агглютинирующей способностью, запускающей реакцию комплемента, способствующей развитию астенозооспермии, а иногда и некрозооспермии [4]. Однако можно предположить, что немаловажное значение в развитии мужского АИБ имеет и патологическое воздействие на сперматогенез высокотоксичных иммунных комплексов, образовавшихся в результате взаимодействия антигенов поврежденного сперматозоида с иммуноглобулинами различных классов, поскольку общеизвестно, что токсические иммунные комплексы активируют в пораженном органе сосудистотромбоцитарный гемостаз, способствуют нарушению микроциркуляции и патологической проницаемости биологических мембран (очевидно, в том числе и гематотестикулярного барьера).

Только в последние годы появились единичные сообщения о повреждающем действии токсических кислородных радикалов (активных форм кислорода) на мембраны сперматозоидов, приводящем к значительным изменениям спермограммы [1, 2].

До настоящего времени отсутствуют и сведения о возможной фазности, стадийности формирования аутоиммунного бесплодия у мужчин в зависимости от длительности и выраженности патологического процесса.

На современном этапе развития андрологии наибольшее распространение получила «стандартная» терапия иммунозависимого бесплодия кортикостероидными гормонами, энзимами и большими дозами различных иммуноглобулинов, направленная на некоторое снижение продукции антител и уменьшение реакции тканей на антитела [1, 2]. Подобная медикаментозная терапия длительна, недостаточно эффективна и вызывает большое количество серьезных осложнений: угнетение функции надпочечников и половых желез, нарушение водно-электролитного баланса, иммунодефицитные состояния и др. [9].

Представляется перспективным уточнение механизмов патогенеза аутоиммунного бесплодия у мужчин, что будет способствовать определению наиболее рациональной системы патогенетически обоснованного лечения этого заболевания. Очевидно, что таковым может быть использование методов эфферентной терапии, направленных на выведение из крови и эякулята избытка аутоантител, иммуноглобулинов, токсических иммунных комплексов и метаболитов, а также мембраноповреждающих продуктов свободнорадикального окисления, отрицательно влияющих на проницаемость ГТБ и сперматогенез.

Сообщения о применении методов гемокоррекции в лечении аутоиммунного бесплодия единичны, а оценка результатов противоречива.

Можно предположить, что на фоне осуществления эфферентной терапии и назначения мембраностабилизирующих антиоксидантов, более упорядоченным и эффективным окажется медикаментозное лечение глюкокортикоидными гормонами и энзимами.

Цель настоящего исследования — улучшить результаты лечения мужчин с аутоиммунным бесплодием путем разработки системы дифференцированной терапии, включающей в себя экстракорпоральные и интракорпоральные методы гемокоррекции, в сочетании с рациональным медикаментозным лечением.

Для решения поставленной цели были определены следующие задачи:

- оценить состояние генеративной функции у мужчин с аутоиммунным бесплодием в зависимости от продолжительности основного заболевания и содержания антиспермальных антител в эякуляте и плазме крови по качеству спермограммы;
- определить изменения содержания антител к антигенам сперматозоидов в плазме крови и эякуляте. Выявить стадийность развития процесса иммунозависимого бесплодия на основании особенностей распределения антиспермальных антител в этих биологических средах;
- изучить влияние изменений некоторых показателей биохимического статуса (активности свободнорадикального окисления и антиокси-

дантной защиты, гемостатического потенциала) и состояния паренхиматозного кровотока в яичках на функции гематотестикулярного барьера и сперматозоиды. Исследовать некоторые исходные показатели иммунного статуса (клеточного и гуморального иммунитета, интерлейкина-2 и интерлейкина-1 β) и механизмы патогенеза аутоиммунного бесплодия у инфертильных мужчин;

— проследить зависимость между показателями спермограммы, уровнем антиспермальных антител и изучаемыми показателями биохимического и иммунного статуса у мужчин с аутоиммунным бесплодием;

— изучить воздействие внутрисосудистой фотомодификации крови на состояние микроциркуляции в половых органах и гуморальный иммунитет у инфертильных мужчин;

— выявить эффективность применения в лечении больных с иммунозависимым бесплодием методик гемокоррекции (плазмафереза, сочетания фотомодификации крови и плазмафереза; гемосорбции и плазмафереза; криоплазмасорбции) на основании положительных изменений спермограммы, содержания антиспермальных антител в плазме крови, эякуляте и изучаемых показателей биохимического и иммунного статуса;

— дифференцировать показания к применению изолированных методик гемокоррекции или их рациональных сочетаний, в зависимости от варианта распределения антиспермальных антител в плазме и эякуляте.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В настоящей работе представлены результаты исследований, проведенных у 315 мужчин с аутоиммунным бесплодием в возрасте от 19 до 47 лет. Частота встречаемости и структура этиологической андрологической патологии, обусловившей АИБ представлена на рис. 1.

На момент первичного обследования все пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от соотношения содержания АСАТ в плазме крови и эякуляте (рис. 2).

1-ю группу составили 66 больных с высоким уровнем АСАТ в плазме крови и с низким — в эякуляте.

Во 2-ю группу вошли 204 пациента с высоким содержанием АСАТ в крови и эякуляте.

3-ю группу составили 45 мужчин с низким содержанием АСАТ в плазме крови и с высоким — в эякуляте.

В дальнейшем выяснилось, что закономерность распределения АСАТ в биологических средах соответствует продолжительности заболевания, которая в 1-й группе составляла от 1,5 месяцев до 1 года, во 2-й группе — от 1 года до 4 лет, а в 3-й группе — более 4 лет.

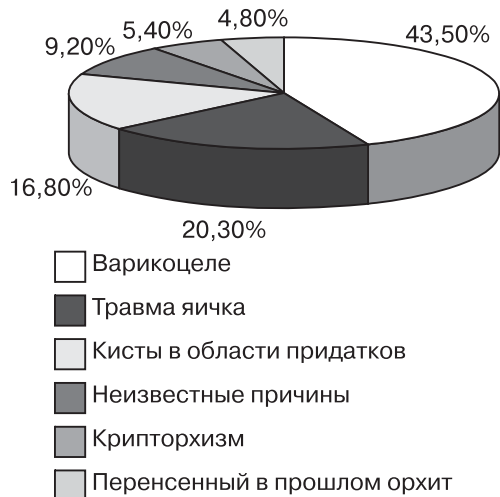


Рис. 1. Частота встречаемости и структура этиологических факторов развития аутоиммунного бесплодия у 315 больных мужчин.

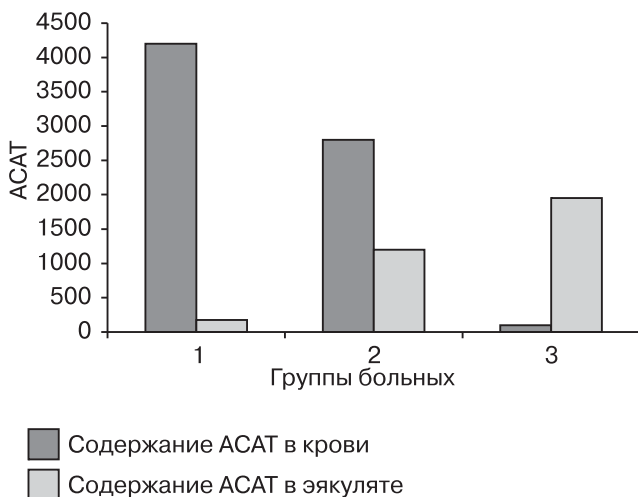


Рис. 2 Распределение больных по группам в зависимости от содержания антиспермальных антител в крови и эякуляте.

Из 315 больных до поступления в клинику 48 (15,2%) пациентов ранее проходили тот или иной курс традиционной терапии без клинического успеха. Больные с варикоцеле, крипторхизмом и тяжелой травмой половых органов в анамнезе ранее были оперированы в различные сроки давности на момент настоящего обследования.

Несостоятельность общепринятых методов лечения служила показанием к применению гемокоррекции при АИБ.

Для доказательства преимуществ разработанной системы использования эфферентных методов в лечении иммунозависимого бесплодия результаты ее сравнивались с таковыми при осуществлении «стандартной» недифференцированной терапии 75 больных по данным ретроспективного анализа их историй болезни.

Физиологические и биохимические нормы для используемых в работе методов исследования были выведены на основании обследования 28 здоровых фертильных мужчин.

Методы интра- и экстракорпоральной гемокоррекции в лечении аутоиммунного бесплодия. В комплексе лечения иммунозависимого бесплодия, как и всякого аутоиммунного процесса, наиболее перспективными представились методики внутрисосудистой фотомодификации крови (ВФМК), плазмафереза (ПА), гемосорбции в сочетании с плазмаферезом (ГС и ПА) и криоплазмасорбции.

ВФМК (аппарат ОВК-03) проводилась больным всех 3 групп и имела полное патогенетическое обоснование к применению в связи с доказанным эффектом положительного влияния на гемостатический потенциал, микроциркуляцию и состояние клеточного и гуморального иммунитета [10, 11].

Работа аппарата в режиме I активирует сниженный клеточный иммунитет и улучшает микроциркуляцию в пораженном органе за счет нормализации гемостатического потенциала; в режиме II — способствует снижению гемостатического потенциала, улучшает реологические свойства крови и микроциркуляцию, а в режиме III — практически не влияет на гемостаз, но значительно активирует клеточный иммунитет и снижает избыток иммуноглобулинов.

Для достижения большего терапевтического эффекта осуществлялось сочетание различных режимов внутрисосудистой фотомодификации. Так, больным 1-й и 3-й групп лечение проводилось в режиме (II + I), а пациентам 2-й группы — в режиме (II + III).

Курс состоял из 5–6 сеансов ВФМК через день или ежедневно.

Непрерывный мембранный плазмаферез, гемосорбцию в одном перфузионном контуре с плазмаферезом проводили в соответствии с известными методическими разработками и рекомендациями [12, 13]; криоплазмасорбцию — по методике, разработанной в клиническом центре экстракорпоральной детоксикации Военно-медицинской академии (Санкт-Петербург) [14]. Дифференцированная эфферентная терапия осуществлялась на фоне применения антиоксидантов, глюкокортидных гормонов в больших дозах, но коротким курсом, в течение 5 дней (патент № 2238096 от 20.10.2004 г.), дезагрегантов и реокорректоров.

В качестве критериев для определения эффективности применения интракорпоральных и экстракорпоральных методов гемокоррекции, использовались следующие показатели: содержание продуктов свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты в плазме крови

и эякуляте, уровень показателей клеточного и гуморального иммунитета, содержание интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β) и интерлейкина-2 (ИЛ-2); основные показатели гемостаза; содержание антиспермальных антител в плазме крови и эякуляте; основные показатели спермограммы; состояние кровотока в половых органах.

Изменения содержания продуктов свободно-радикального окисления и антиоксидантной защиты (SH-сульфгидрильные группы, SS-дисульфидные группы, супероксиддисмутаза (СОД); аскорбиновая кислота (АК) и ее окисленные формы (ОФАК) определялись в крови и эякуляте методом индуцированной хемилюминисценции с помощью биохемилюминоатора БХЛ-06 [15].

Содержание в крови Т- и В-лимфоцитов исследовалось с помощью нагрузочного метода ЕРОК с теofilлином, а количество иммуноглобулинов в плазме крови — методом простой радиальной иммунодиффузии. Для определения уровня цитокинов (ИЛ-1 β и ИЛ-2) использовались наборы реагентов ТОО «Цитокин» (Санкт-Петербург). Измерение концентрации цитокинов производилось методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью двойных антител. Гемостатический потенциал оценивался по основным показателям коагулограммы (время свертывания крови по Ли — Уайту, протромбиновый индекс, количество фибриногена, тромбоцитов, активированное парциальное тромбопластиновое время, фибринолитическая активность).

У всех пациентов выполнялся анализ эякулята в соответствии с критериями ВОЗ от 1992 г. и 1999 г. Методом MAR-тест (mixer agglutination reaction) вычислялся процент подвижных сперматозоидов, покрытых антителами. С помощью иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием набора «Spermatozoa antibody — ELISA», IBL (Германия) определялся уровень суммарных антител в плазме крови и эякуляте.

Оценка изменений микроциркуляции в репродуктивных органах проводилась косвенным путем на основании изменений соотношения уровня АСАТ в эякуляте и плазме крови, а также с помощью ультразвукового исследования (УЗИ) яичек и ультразвуковой доплерографии половых органов ультразвуковым сканером ELEJRA фирмы Siemens. Доплерографические показатели кровотока измеряли на уровне центральной, трансмедиальной и капсулярной артерий яичек.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Важным итогом изучения материала, касающегося характеристики больных, явилось деление их на группы в соответствии с вариантами распределения антиспермальных антител в плазме крови и эякуляте и выявление зависимости

этих вариантов содержания АСАТ в биологических средах от продолжительности патологического процесса. Это позволило установить определенную фазность, стадийность развития аутоиммунного бесплодия: от высокого уровня АСАТ в сосудистом русле и низкого в эякуляте в начале патогенетического процесса до высокого в эякуляте и сниженного в плазме крови при длительных сроках патологии.

Избыточное содержание АСАТ именно в плазме крови, по сравнению с эякулятом (1-я группа), легко объяснить ответом иммунной системы организма на «прорыв» иммуночужеродных субстанций из половых органов при первичном повреждении ГТБ. Уравнивание количества АСАТ в пограничных биологических средах (2-я группа) характерно для продолжающегося патологического процесса при сохранении нарушения функций ГТБ. В третьей фазе прогрессирует патологическое уплотнение ГТБ с ухудшением его проницаемости и последующим увеличением концентрации АСАТ только в эякуляте (3-я группа).

Здесь необходимо заметить, что плазма спермы является замкнутой биологической средой, отграниченной от плазмы крови гематотестикулярным барьером. Поэтому, все белковые субстраты, находящиеся в эякуляте, иммуночужеродны для организма. Попадая при несостоятельности ГТБ в плазму крови, эти антигены вызывают реакцию антителообразования. Патологическая проницаемость ГТБ обеспечивается различными этиологическими факторами, в частности процессом свободнорадикального окисления белков и липидов биологических мембран и угнетением антиоксидантной защиты; гипоксией вследствие микротромбообразования и нарушения паренхиматозного кровотока в яичках, а также субстратами иммунологических реакций (например, интерлейкинами).

Изучение интенсивности свободнорадикального окисления в крови выявило значительное увеличение уровня окисленных форм при снижении антиоксидантной активности у больных с высоким содержанием АСАТ в крови и эякуляте (2-я группа) при практическом отсутствии изменений этих показателей у пациентов 1-й и 3-й групп (табл. 1).

Исследование изменений уровня продуктов свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты в эякуляте выявило значительное и высокодостоверное увеличение содержания окисленных форм тиолдисульфидного и аскорбатного обмена, а также малонового диальдегида при столь же достоверном снижении антиоксидантов у пациентов всех трех групп, причем наиболее значительные изменения отмечались у больных 1-й и 3-й групп (табл. 2).

Таблица 1

Исходное содержание продуктов свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты в плазме крови

Показатели	Норма (n = 19)	1-я группа (n = 19)†	2-я группа (n = 19)††	3-я группа (n = 19)†††
SH-группы, ммоль/л	7,42±0,35	6,377±0,25	4,70±0,15*	7,53±0,20
SS-группы, ммоль/л	3,40±0,15	4,22±0,13	5,34±0,22*	3,49±0,17
Коэффициент SH/SS	2,17±0,10	1,50±0,17	0,88±0,03*	2,11±0,14
МДА, ммоль/л	2,85±0,16	3,46±0,20	5,51±0,16*	3,00±0,23
АК, ммоль/л	34,5±1,12	28,4±1,53	22,4±1,23*	35,6±2,19
ОФАК, ммоль/л	38,01±0,52	41,7±8,61	39,1±0,42	39,0±2,41
Коэффициент АК/ОФАК	0,91±0,03	0,68±0,03*	0,57±0,01*	0,90±0,05*
СОД, ммоль/л	124,0±10,3	103±12,5	92,8±11,0	120,0±14,0

Здесь и в табл. 2–4. † — сравнение 1-й группы с нормой; †† — сравнение 2-й группы с нормой; ††† — сравнение 3-й группы с нормой; * — $p < 0,05$.

Таблица 2

Исходное содержание продуктов свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты в эякуляте

Показатели	Норма (n = 19)	1-я группа (n = 19)†	2-я группа (n = 19)††	3-я группа (n = 19)†††
SH-группы, ммоль/л	6,94±0,35	4,50±0,23*	3,76±0,13*	2,10±0,42*
SS-группы, ммоль/л	3,24±0,21	6,78±0,36*	6,02±0,10*	7,24±0,19*
Коэффициент SH/SS	2,14±0,13	0,66±0,17*	0,62±0,14*	0,29±0,05*
МДА, ммоль/л	2,43±0,15	6,21±0,10*	5,34±0,12*	7,00±0,38*
АК, ммоль/л	36,7±2,3	26,0±1,8*	20,0±1,5*	15,6±1,8*
ОФАК, ммоль/л	43,1±0,45	56,4±0,32*	50,5±0,24*	64,5±3,3*
Коэффициент АК/ОФАК	0,85±0,04	0,46±0,03*	0,40±0,01*	0,24±0,01*
СОД, ммоль/л	118,0±13,4	74,5±10,6*	66,8±7,3*	57,3±6,0*

Таблица 3

Изменение содержания интерлейкина-1β и интерлейкина-2 в плазме крови и эякуляте в зависимости от количества антиспермальных антител

Содержание АСАТ		Норма (n = 19)	1-я группа (n = 19)†	2-я группа (n = 19)††	3-я группа (n = 19)†††
ИЛ-1β, пкг/мл	в плазме крови	31,5±11,0	318,4±22,5*	304,0±26,3*	20,4±7,6
	в эякуляте	23,4±8,0	29,1±7,3	276,1±9,4*	264,2±8,5*
ИЛ-2, ед/мл	в плазме крови	2,7±0,1	26,8±2,4*	24,6±2,8*	1,6±0,10
	в эякуляте	1,9±0,1	2,5±0,1	18,3±1,7*	21,0±1,5*

В эякуляте и плазме крови были обнаружены изменения в содержании как провоспалительных (ИЛ-1β), так и противовоспалительных цитокинов — ИЛ-2 (табл. 3).

У больных 1-й группы имелось полное соответствие увеличения содержания интерлейкинов в плазме крови возрастанию в той же среде АСАТ. При этом в эякуляте обнаружено незначительное повышение концентрации ИЛ-1β и ИЛ-2, соответствующее небольшому повышению уровня АСАТ. У пациентов 2-й группы существенное увеличение интерлейкинов и в крови, и в эякуляте совпадало с увеличением в той же пропорции АСАТ. У больных 3-й группы существенное увеличение содержания интерлейкинов и АСАТ отмечалось в эякуляте.

Исследование показало, что у больных 1-й группы с резким увеличением содержания АСАТ

и интерлейкинов в плазме крови отмечалось достоверное повышение гемостатического потенциала. Об этом свидетельствовало снижение времени свертываемости, фибринолитической активности и АПТВ при достоверном увеличении количества тромбоцитов и протромбинового индекса.

Об этом свидетельствовало снижение времени свертываемости, фибринолитической активности и АПТВ при достоверном увеличении количества тромбоцитов и протромбинового индекса. У пациентов 2-й и 3-й группы исходные показатели коагулограммы практически не отличались от нормы.

Изменение значений упомянутых показателей у больных 1-й группы возможно объяснить целым рядом причин, основная из которых — увеличение уровня содержания провоспалительных цитокинов, способствующих гиперкоагуля-

ции, адгезии и агрегации форменных элементов крови, микротромбообразованию.

Следует отметить, что у больных 2-й и 3-й групп высокий уровень в эякуляте ИЛ-1 β и ИЛ-2, АСАТ и продуктов СРО косвенно свидетельствует о непременном развитии местного процесса гиперкоагуляции и нарушении кровообращения. Последнее положение подтверждается данными, полученными при ультразвуковой доплерографии, свидетельствующими об общем снижении артериального паренхиматозного кровотока в яичках, повышении индексов сопротивления на уровне капсулярного объема по мере увеличения продолжительности заболевания и в соответствии с возрастанием содержания АСАТ в эякуляте и степени патологического изменения спермограммы.

Анализ результатов исследования некоторых показателей иммунного статуса выявил достоверное уменьшение количества Т- и В-лимфоцитов при столь же выраженном увеличении содержания иммуноглобулинов (Ig) всех классов (IgA, IgG, IgM) в крови пациентов 1-й и 2-й групп, что свидетельствует о снижении у них активности клеточного и активации гуморального иммунитета. У пациентов 3-й группы исходные показатели клеточного и гуморального иммунитета (за исключением некоторого повышения IgA) практически не отличались от нормы (табл. 4).

Обращает на себя внимание то обстоятельство, что одни и те же патологические субстраты нарушают физиологические функции ГТБ барьера, инициируют общую реакцию иммунокомпетентной системы организма, а также оказывают повреждающее воздействие на сперматогенный эпителий и сами сперматозоиды на каждой стадии их развития. Изменения основных показателей спермограммы (олиго-, астено- и терратозоспермия) отмечались у всех обследованных больных, причем наиболее существенными они были у пациентов с длительным сроком заболевания (рис. 3). Очевидно, что, чем выше уровень АСАТ в эякуляте, тем меньше общая концентра-

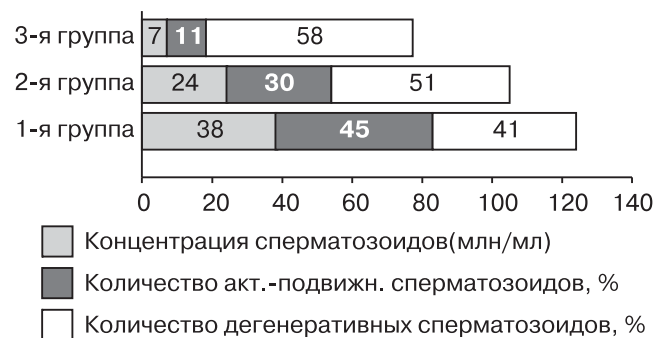


Рис. 3. Основные показатели спермограммы у больных с аутоиммунным бесплодием (1-я, 2-я, 3-я группы).

Таблица 4

Исходные показатели клеточного и гуморального иммунитета

Показатели	Норма (n = 19)	1-я группа (n = 19) [†]	2-я группа (n = 19) ^{††}	3-я группа (n = 19) ^{†††}
Т-лимфоциты, %	68,0 \pm 3,0	44,2 \pm 2,1*	45,0 \pm 2,3*	67,6 \pm 4,1
В-лимфоциты, %	14,0 \pm 1,0	8,1 \pm 0,5*	6,2 \pm 0,3*	15,2 \pm 2,1
Т-хелперы, %	53,0 \pm 2,5	41,3 \pm 3,0*	37,4 \pm 2,5*	51,6 \pm 1,8
Т-супрессоры, %	15,0 \pm 1,3	6,1 \pm 1,5*	8,2 \pm 1,6*	11,5 \pm 1,2*
Имуноглобулины, г/л	A	1,62 \pm 0,70	2,94 \pm 0,51*	6,34 \pm 0,42*
	G	11,01 \pm 0,21	18,73 \pm 0,30*	27,30 \pm 0,34*
	M	1,31 \pm 0,10	1,76 \pm 0,11*	3,16 \pm 0,12*

Совпадение повышения содержания АСАТ в плазме крови с ростом активности гуморального иммунитета подтверждает тот факт, что «прорыв» антигенов половых клеток в сосудистое русло через поврежденный упомянутыми выше субстратами гематотестикулярный барьер приводит к массивному выбросу В-лимфоцитами иммуноглобулинов с последующим образованием антиспермальных антител различных классов.

Изученные и другие многочисленные факторы, повреждающие ГТБ и нарушающие механизмы сперматогенеза, очевидно должны оказывать отрицательное воздействие на все функции мужских половых органов, в частности, вызывать андрогенную недостаточность.

Совпадение повышения содержания АСАТ в плазме крови с ростом активности гуморального иммунитета подтверждает тот факт, что «прорыв» антигенов половых клеток в сосудистое русло через поврежденный упомянутыми выше субстратами гематотестикулярный барьер приводит к массивному выбросу В-лимфоцитами иммуноглобулинов с последующим образованием антиспермальных антител различных классов.

Совпадением высокой оказалась степень корреляции между показателями спермограммы и уровнем АСАТ в эякуляте. Судя по величине MAR-теста, по мере увеличения содержания АСАТ в эякуляте возрастало количество сперматозоидов, покрытых антителами.

Изучение у больных с АИБ взаимосвязи между уровнем АСАТ с одной стороны, и содержанием в крови и эякуляте продуктов свободнорадикального окисления, антиоксидантной защиты и интерлейкинов-1 β и -2 с другой, выявило между ними высокую степень корреляции. Наиболее

прочная и достоверная корреляционная связь обнаружена между АСАТ и окисленными формами тиолдисульфидного и аскорбатного обмена ($r = 0,95-0,89$ при $z = 0,01-0,04$), а также между АСАТ и продуктами перекисного окисления липидов и интерлейкином-1 β ($r = 0,90-0,93$ при $z = 0,03-0,01$). Корреляционная связь между АСАТ и составляющими антиоксидантную защиту (-SH-сульфгидрильными группами), интерлейкином-2, тоже была достаточно высокой ($r = 0,84-0,84$ при $z = 0,03-0,04$), но менее прочной, чем с вышеперечисленными показателями окисленных форм свободнорадикальных процессов и интерлейкином-1 β .

Результаты корреляции дают основание считать показатель АСАТ обобщающим критерием тяжести течения иммунозависимого бесплодия, позволяющим в клинической практике оценивать и эффективность применяемых способов лечения.

Таким образом, в итоге комплексного и сопоставительного исследования некоторых показателей биохимического, иммунного статуса, а также состояния паренхиматозного кровотока в яичках, характера спермограммы, в настоящей работе были уточнены определенные составляющие и этапы патогенеза аутоиммунного бесплодия у мужчин.

Иммунозависимое мужское бесплодие — заболевание половых органов, обусловленное, как и всякий аутоиммунный процесс, неспецифической системной реакцией, в которой оказываются задействованными иммунная, эндокринная системы, система гемокоагуляции, при которой изменяется состав внутренней среды организма и свойства биологических мембран. Представляется, что неспецифический характер патологии определяется целесообразностью применения неспецифических лечебных методик — иммунокорригирующих, нормализующих состав биологических сред и восстанавливающих функции биологических мембран. Относительно предмета настоящего исследования это означает необходимость использования методов выведения из эякулята и плазмы крови избытка АСАТ, токсических иммунокомплексов и продуктов эндогенной интоксикации, нормализации микроциркуляции и функций ГТБ. При этом, с учетом особенностей патологического процесса в каждой группе, касающихся, в первую очередь, характера распределения АСАТ в плазме крови и эякуляте, возможен дифференцированный подход в выборе вариантов гемокоррекции и «санации» эякулята.

Полученные при исследовании данные показали, что использование внутрисосудистой фотомодификации оказывало положительное влияние на гемостаз всех исследуемых больных. Действительно, у пациентов 1-й и 2-й групп повышенный

гемостатический потенциал снижался за счет достоверного увеличения времени свертывания крови, уменьшения количества тромбоцитов, протромбинового индекса и концентрации фибриногена уже после третьего сеанса. За счет улучшения кровообращения в репродуктивных органах, подтвержденным доплерографическим методом, достоверно снижался в эякуляте и высокий уровень продуктов свободнорадикального окисления, интерлейкинов, антиспермальных антител, повышаясь при этом в плазме крови, что требовало применения экстракорпоральных методов гемокоррекции. Снижение в эякуляте концентрации субстратов, повреждающих гематотестикулярный барьер и сперматозоиды, способствовало уменьшению значений MAR-теста и нормализации составляющих спермограммы.

У больных 3-й группы достоверное снижение в эякуляте концентрации мембраноповреждающих продуктов было отмечено лишь у 25% пациентов и только после полного курса ВФМК, состоящего из 6 сеансов, проводимых ежедневно (табл. 5).

В целом, можно заключить, что суть основного лечебного эффекта ВФМК у пациентов всех трех групп состояла в «санации» эякулята. Перемещение биологически активных агрессивных веществ, а также АСАТ, в сосудистое русло обуславливало необходимость сочетания фотомодификации крови с другими методами детоксикации.

У пациентов 1-й группы наиболее положительные изменения исследуемых показателей в плазме крови и эякуляте были зарегистрированы при сочетании внутрисосудистой фотомодификации с плазмаферезом (патент №2185211 от 20.07.2002 г.). Применение этой методики на фоне гемокорректоров и антиоксидантов улучшало кровообращение в органах репродукции, о чем свидетельствовала достоверная тенденция к нормализации доплерографических показателей кровотока в яичках (главным образом, индексов сопротивления на уровне капсулярных артерий), уменьшение в эякуляте повышенного уровня АСАТ, интерлейкинов, продуктов свободнорадикального окисления и повышение их концентрации в плазме крови после ВФМК с последующим снижением по окончании плазмафереза. Достоверно улучшалось и качество спермограммы: количество активных сперматозоидов повышалось почти до нормальных величин, снижалось количество малоподвижных и дегенеративных форм.

Изолированный плазмаферез (без предварительной ВФМК) у больных 1-й группы значительно улучшал исследуемые показатели только в плазме крови и очень мало — в эякуляте. На этом основании вполне правомочным оказался вывод о целесообразности применения больным с высоким содержанием АСАТ в сосу-

Таблица 5

Влияние курса внутрисосудистой фотомодификации крови на изменение содержания антиспермальных антител, основных показателей спермограммы и MAR-тест у больных с аутоиммунным бесплодием

Показатели	Норма (n = 28)	Группы больных и этапы исследования					
		1-я		2-я		3-я	
		исходные данные (n = 66) (1)	после курса ВФМК (n = 18)† (2)	исходные данные (n = 204) (3)	после курса ВФМК (n = 18)†† (4)	исходные данные (n = 45) (5)	после курса ВФМК (n = 18)††† (6)
АСАТ в плазме крови, ед/мл	74,2±3,8	4200±650*	4315±157*	2800±310*	3530±148*	35,1±6,1*	1220±114,0*
АСАТ в эякуляте, ед/мл	74,6±2,3	95,0±8,1*	74,0±3,5*	320,1±47,5*	180,2±25,7*	1950±245*	300,6±24,4*
MAR-тест, %	7,5±0,4	15,3±3,7*	10,4±2,4	52,0±0,8*	21,0±0,5*	78,4±2,7*	54,0±3,7*
Концентрация сперматозоидов, млн/мл	85,2±14,3	38,2±4,1*	52,4,0±3,6*	24,2±4,3*	42,3±5,4*	7,1±0,9*	28,6±3,4*
Количество активных, подвижных сперматозоидов, %	76,3±7,2	45,5±2,0*	61,0±3,8	30,8±2,2*	50,3±3,5*	11,2±2,3*	30,0±2,5*
Количество дегенеративных форм, %	22,6±2,4	41,3±1,3*	36,0±2,3*	51,3±2,0*	42,7±3,0*	58,8±1,9*	40,7±4,8*

† — сравнение (2) и (1); †† — сравнение (4) и (3); ††† — сравнение (6) и (5); * — p<0,05.

дистом русле и сниженным относительно показателей плазмы уровнем АСАТ в эякуляте комплекса ВФМК в режиме (I + II) с плазмаферезом (рис. 4, 5).

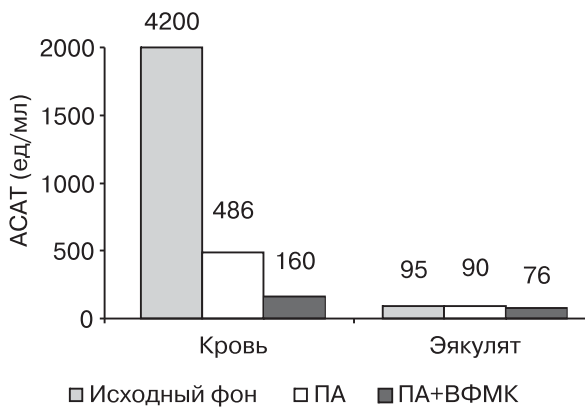


Рис. 4. Сравнительный результат влияния ПА и сочетанного курса ВФМК и ПА на уровень антиспермальных антител в плазме крови и эякуляте.

Вариант гемокоррекции ВФМК плюс плазмаферез у больных 2-й группы оказался малоэффективным. После проведения такого курса лечения достаточно высокое содержание продуктов свободнорадикального окисления, интерлейкинов-1β и интерлейкинов-2, антиспермальные антитела оставались как в эякуляте, так и в плазме крови. Для пациентов этой группы была доказана наибольшая эффективность способов гемокоррекции, заключавшихся в одномоментной реали-

зации ПА и ГС в одном контуре на фоне действия фотомодификации крови или криоплазмасорбции, осуществлявшейся также после предварительного сеанса ВФМК (патент № 2238110 от 20.10.2004 г.).

Гемосорбция на углеволоконистых сорбентах и сорбенте СКН-2Н при относительно малых объемах перфузии в комбинации с плазмаферезом на фоне фотомодификации крови и медикаментозной терапии способствовала снижению концентрации всех исследуемых мембраноповреждающих продуктов как в плазме крови, так и в эякуляте. К моменту окончания курса лечения содержание АСАТ в плазме крови снижалось почти в 25 раз, а в эякуляте — в 3 раза относительно исходного уровня. Соответственно приближалось к нормальному количеству сперматозоидов, покрытых антителами (MAR-тест), существенно увеличивалась концентрация сперматозоидов и количество их активно подвижных форм (табл. 6).

Криоплазмасорбция, наиболее дорогостоящая методика, как альтернатива комбинированному использованию гемосорбции и плазмафереза, в сочетании с внутрисосудистой фотомодификацией крови была наиболее результативной в обеспечении выведения из сосудистого русла и эякулята значительного количества токсичных продуктов, повреждающих гематотестикулярный барьер и сперматозоиды у пациентов основной, самой многочисленной 2-й группы пациентов, имеющих избыточно высокое содержание АСАТ и в сосудистом русле, и в эякуляте (табл. 7).

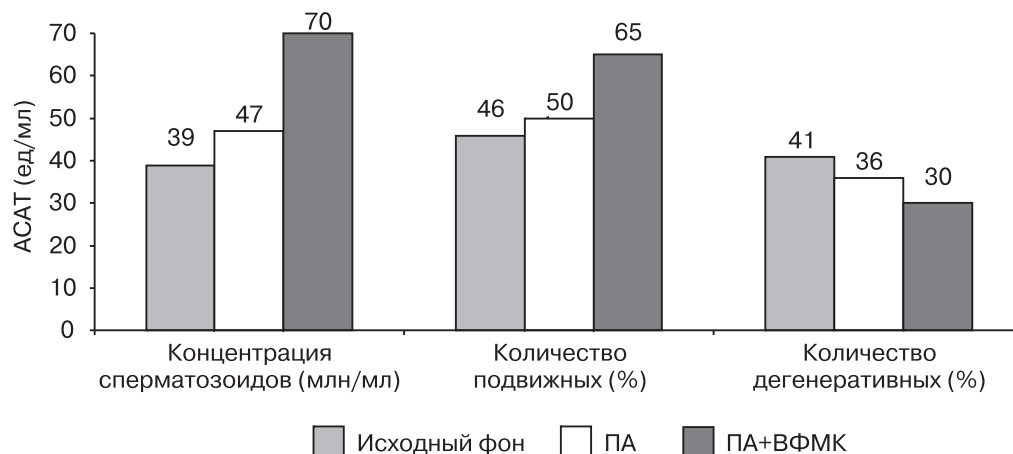


Рис. 5. Сравнительный результат влияния ПА и сочетанного курса ВФМК и ПА на уровень основных показателей спермограммы.

Таблица 6

Влияние внутрисосудистой фотомодификации крови в режиме (II + III) в сочетании с последующей гемосорбцией и плазмаферезом в одном контуре на изменение содержания антиспермальных антител в плазме крови и эякуляте на основные показатели спермограммы у больных 2-й группы

Показатели	Норма (n = 28) (1)	Этапы исследования		
		исходный фон (n = 204) (2) †	окончание сеанса ГС + ПА (n = 29) (3) ††	окончание курса лечения (n = 29) (4) †††
АСАТ в плазме крови, ед/мл	72,4±3,8	2800±310*	526,4±70,3*	113,0±14,5*
АСАТ в эякуляте, ед/мл	74,6±2,3	320,1±47,5*	218,0±16,4*	110,0±9,2*
MAR-тест, %	7,5±0,4	52,3±3,7*	—	20,0±1,3*
Концентрация сперматозоидов, млн/мл	85,2±14,3	24,2±4,3*	32,7±2,8	52,7±3,3*
Количество активных подвижных сперматозоидов, %	76,3±7,2	30,8±2,2*	34,0±1,7	63,4±4,54*
Количество дегенеративных форм, %	22,6±2,4	51,3±2,0*	47,6±3,4	30,0±1,8*

Здесь и в табл. 7: † — сравнение (2) и (1); †† — сравнение (3) и (2); ††† — сравнение (4) и (2); * — $p < 0,05$.

Таблица 7

Влияние фотомодификации крови в режиме (II + III) в сочетании с криоплазмасорбцией на изменение содержания антиспермальных антител и основные показатели спермограммы у больных 2-й группы

Показатели	Норма (n = 28) (1)	исходный фон (n = 204) (2) †	Этапы исследования	
			после сеанса криоплазмасорбции (n = 121) (3) ††	после окончания курса лечения (n = 121) (4) †††
АСАТ в плазме крови, ед/мл	72,4±3,8	2800±310*	640,7±34,3*	106,0±76,2*
АСАТ в эякуляте, ед/мл	74,6±2,3	320,1±47,5*	206,0±21,0*	78,0±4,0*
MAR-тест, %	7,5±0,4	52,3±3,7*	50,0±2,6	14,0±0,6*
Концентрация сперматозоидов, млн/мл	85,2±14,3	24,2±4,3*	30,4±3,6	42,4±3,0*
Количество активных подвижных сперматозоидов, %	76,3±7,2	30,8±2,2*	31,7±3,4	60,0±4,6*
Количество дегенеративных форм, %	22,6±2,4	51,3±2,0*	47,6±3,8	32,0±2,6*

Положительные результаты этого способа гемокоррекции в отношении изменения уровня АСАТ и характера спермограммы были более выраженными, чем при сочетанном применении гемосорбции и плазмафереза. Преимущества криоплазмасорбции заключаются в более щадя-

щих свойствах метода по отношению к форменным элементам крови и в более ограниченных потерях полезных субстратов плазмы крови.

У пациентов 3-й группы с избыточно высоким содержанием АСАТ в эякуляте и относительно сниженным в плазме крови положитель-

ные изменения состава эякулята после курса ВФМК сопровождались перемещением значительного количества исследуемых субстратов из эякулята в плазму крови.

Поскольку при этом уровень АСАТ, продуктов свободнорадикального окисления, интерлейкинов в плазме крови приближался к значениям, характерным для больных 2-й группы, то сделан вывод о том, что этой категории больных показаны комбинированные способы детоксикации, аналогичные вариантам гемокоррекции у пациентов 2-й группы.

Однако, при анализе данных о воздействии проведенного лечения на показатели спермограммы, результаты оказались неоднородными. Была выявлена группа больных, у которых, несмотря на тенденцию к нормализации окислительно-восстановительного потенциала в эякуляте и на фоне нормализации уровня АСАТ в плазме крови и эякуляте после курса экстракорпоральной гемокоррекции, сохранялись низкая концентрация сперматозоидов (22,4 млн/мл) и количество подвижных форм сперматозоидов при повышении процента их дегенеративных форм. У остальных пациентов 3-й группы показатели спермограммы по окончании курса лечения заметно улучшились. Каких-либо осложнений, в том числе, обусловленных проведением интра- и экстракорпоральных методов гемокоррекции, у больных всех трех групп не было зарегистрировано.

Ретроспективный анализ 75 историй болезни пациентов с аутоиммунным бесплодием, получавших традиционную терапию глюкокортикоидами (группа сравнения) выявил тенденцию к нормализации показателей спермограммы в 17,5% наблюдений при продолжительности лечения 6 месяцев.

Применение дифференцированного подхода в определении характера терапии аутоиммунного мужского бесплодия, соответствующего особенностям патогенеза заболевания в каждой стадии его развития, позволило улучшить показатели спермограммы у 80,5% больных 1-й группы (с высоким содержанием АСАТ в плазме крови и относительно низким — в эякуляте); у 60,4% больных 2-й группы (с высоким уровнем АСАТ и в плазме крови, и в эякуляте) и у 20,3% пациентов 3-й группы (с уплотнением мембран гематотестикулярного барьера и увеличением количества АСАТ только в эякуляте) при длительности курса лечения 2 недели.

ВЫВОДЫ

1. Аутоиммунное мужское бесплодие — сложный патологический процесс, одной из основных причин формирования которого является

гипоксия репродуктивных органов вследствие их травмы или заболевания. Чем продолжительнее фоновое заболевание и выше содержание антиспермальных антител в эякуляте, тем существеннее отрицательные изменения составляющих спермограммы.

2. Течение иммунозависимого бесплодия имеет определенную стадийность, а количество антиспермальных антител в плазме крови и в эякуляте зависит от продолжительности влияния этиологического фактора или временного промежутка с момента повреждающего воздействия на гениталии (травма, операция). Ранние сроки бесплодия характеризуются высоким содержанием антиспермальных антител в плазме крови и относительно низким в эякуляте, более значительные — избыточно высоким их уровнем и в плазме крови, и в эякуляте, длительный патологический процесс аутоиммунного бесплодия сопровождается высокой концентрацией антиспермальных антител в эякуляте и низкой — в плазме крови.

3. Нарушения микроциркуляции в половых органах, гемодинамическая гипоксия «запускает» процесс свободнорадикального окисления белков и липидов с образованием высокотоксичных продуктов, обеспечивающих патологическую проницаемость гематотестикулярного барьера для антигенов поврежденных сперматозоидов. Последние инициируют образование антиспермальных антител с участием увеличения продукции интерлейкинов-1 β , -2 и иммуноглобулинов А, М и G.

4. Уровень иммуноглобулинов, продуктов свободнорадикального окисления в плазме крови и эякуляте коррелирует с содержанием антиспермальных антител в этих биологических средах.

5. Внутрисосудистая фотомодификация крови нормализует гемостатический потенциал, способствует выведению из эякулята в сосудистое русло антиспермальных антител, высокотоксичных продуктов свободнорадикального окисления за счет улучшения микроциркуляции, а также снижает высокий уровень иммуноглобулинов. Этот метод гемокоррекции показан всем больным с аутоиммунным бесплодием.

6. Изученные методики экстракорпоральной гемокоррекции (плазмаферез, гемосорбция, криоплазмасорбция) оказались высокоэффективными средствами выведения из крови и эякулята продуктов свободнорадикального окисления, избытка иммуноглобулинов и антиспермальных антител.

7. В связи с особенностями распределения антиспермальных антител в плазме крови и эякуляте, зависящими от стадии процесса аутоиммунного бесплодия, необходим дифференцированный подход к выбору методов детоксикации. При высоком содержании антиспермальных ан-

УДК 616.34-009.11:616-07:616-08:616.37/.38

ЗНАЧЕНИЕ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ПАРЕЗА КИШЕЧНИКА И СОРБЦИОННЫХ МЕТОДОВ ЕГО ЛЕЧЕНИЯ ПРИ ДЕСТРУКТИВНОМ ПАНКРЕАТИТЕ, ОСЛОЖНЕННОМ ФЕРМЕНТАТИВНЫМ ПЕРИТОНИТОМ

С.Х.Каримов, М.А.Кацадзе, С.Ф.Свиньин, Р.Р.Алимов

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, Россия

ROLE OF EARLY DIAGNOSIS OF GUT PARESIS AND ITS TREATMENT BY SORPTION IN DESTRUCTIVE PANCREATITIS, COMPLICATED BY ENZYME-INDUCED PERITONITIS

S.H.Karimov, M.A.Katsadze, S.F.Svinyin, R.R.Alimov

St.Petersburg Medical Academy for Postgraduate Studies, St.Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2007 г.

Работа посвящается объективизации пареза желудочно-кишечного тракта при деструктивном панкреатите, осложненном ферментативным перитонитом и его лечению сорбционными методами детоксикации. Учитывая, что использование методики селективной электрогастроэнтероколонографии после оцифровки данных дает возможность характеризовать функцию желудочно-кишечного тракта в цифровом показателе, которые могут быть сравнимы с количественными показателями эндогенной интоксикации. При этом установлена прямая зависимость между степенью пареза кишечника и эндогенной интоксикацией. Метод селективной электрогастроэнтероколонографии позволил объективно контролировать проводимую терапию с помощью сорбционных технологий, что доказывает уменьшением количества осложнений с 50,0% до 32,2%, снижением летальности с 28,6% до 16,9%.

The study was performed to find the objective data for GI-tract paresis in destructive pancreatitis complicated by enzyme-induced peritonitis, as well as its treatment by sorptional methods. The use of selective digitized electric gastroenterocolonography helps to characterize the GI-tract function in digital format, which correlates with the quantitative evaluation of endogenous intoxication. A direct correlation between the level of paresis and endogenous intoxication was found. The selective electric gastroenterocolonography made possible to objectively monitor the treatment by sorption, which led to decrease the number of complications from 50,0% to 32,2%, and mortality – from 28,6% to 16,9%.

Несмотря на определенные успехи в диагностике и лечении острого панкреатита, летальность при его деструктивных формах, особенно сопровождающихся ферментативным перитонитом, остается высокой, достигая 30–80% [1–3].

Парез желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в 90% случаев осложняет течение деструктивного панкреатита и панкреатогенного ферментативного перитонита, встречающегося в 60–70% случаев [1, 3–5]. При этом выраженность пареза ЖКТ отражает степень деструкции и является фактором, определяющим характер течения деструктивного панкреатита и панкреатогенного перитонита. Поэтому выявление ранних признаков пареза ЖКТ и выбор более совершенных методов его терапии являются определяющим в успешном лечении больных с деструктивным панкреатитом и панкреатогенным перитонитом [4, 6, 7]. Развитие пареза ЖКТ, приводит в дальнейшем к синдрому энтеральной недостаточности (СЭН), в результа-

те формируется внутрикишечный очаг эндотоксикоза, который является основным источником инфицирования стерильных панкреонекрозов и панкреатогенного выпота [1, 8–10].

Известно, что в кишечнике при развитии синдрома энтеральной недостаточности скапливаются огромная масса токсинов и микроорганизмов. Поэтому удаление из кишечника токсичных продуктов является одним из важнейших моментов детоксикации организма при остром панкреатите. Применение энтеросорбции позволяет достичь этого эффекта [3, 11–13]. Сочетанное использование гастроэнтеросорбции (ГЭС) и мониторингового толстокишечного сорбционного диализа (МТКСД) позволяет усилить их общий детоксикационный эффект.

В настоящее время, несмотря на большой накопленный опыт активного дренирования тонкой кишки при гнойном перитоните и острой кишечной непроходимости, эта методика не нашла дол-

жного распространения при деструктивном панкреатите, который в настоящее время в основном лечится с применением эндовидеохирургических методов, без лапаротомии. С другой стороны, это наиболее значимый способ борьбы с парезом ЖКТ и коррекции СЭН при панкреатогенном перитоните и деструктивном перитоните.

Применяемая в настоящее время традиционная назогастроинтестинальная интубация (НГИИ) может быть выполнена только в условиях лапаротомии. При этом было доказано, что интубация только проксимальных отделов тонкой кишки достаточно эффективна для лечения пареза кишечника. В условиях лапароскопической операции НГИИ, как правило, не выполняется по причине выраженных технических трудностей [14–15].

Целью настоящего исследования является улучшение ранней диагностики и результатов лечения пареза ЖКТ у больных с деструктивным панкреатитом, осложненным панкреатогенным перитонитом.

В работе мы попытались оценить комплексный эффект объективной диагностики пареза ЖКТ с помощью селективной электрогастроэнтероколонографии (СЭГЭКГ) — малоинвазивного метода дренирования тонкой кишки и применением сорбционных интракорпоральных методов элиминации биологически активных веществ из просвета кишечника, при лечении больных деструктивным панкреатитом, осложненным ферментативным перитонитом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Был обследован 101 пациент с деструктивным панкреатитом и панкреатогенным перитонитом, осложненным парезом ЖКТ. Из них мужчин — 66, женщин — 35.

Большая часть больных поступила в сроки от 48 часов и более от начала заболевания, что было обусловлено их поздним обращением за медицинской помощью. Все больные, находившиеся под наблюдением, были разделены на 2 группы.

1-я (контрольная) группа состояла из 42 человек, которые получали традиционное лечение (обезболивание, антиферментная, антибактериальная и детоксикационная терапия, коррекция гемодинамики, борьба с парезом кишечника).

2-я (основная) группа — 59 человек: первая подгруппа — 30 пациентов, у которых в первые трое суток и при поступлении тактика лечения определялась в зависимости от суммы баллов диагностической модели острого панкреатита, где, наряду с традиционными методами лечения, применялся мониторный толстокишечный сорбционный диализ. Вторая подгруппа — 29 человек, которым данные диагностические и лечебные мероприятия дополнялись проксималь-

ной назогастроинтестинальной интубацией в условиях лапароскопической операции и ГЭС.

Для облегчения выполнения проксимальной интубации кишки в ходе лапароскопии, мы предложили способ проведения зонда для назогастральной интубации тонкой кишки, на что получен патент на изобретение (№ 2265457).

Проксимальная интубация выполнялась также эндоскопически. Метод заключался в том, что в ходе лапароскопической операции с помощью дополнительной направительной трубки и упругого проводника модернизированный зонд Эбботта — Миллера вводился в двенадцатиперстную кишку, который затем за счет внешнего давления и манипуляций со стороны брюшной полости лапароскопическими кишечными зажимами продвигался в проксимальные отделы тонкой кишки на расстояние 60–70 см от связки Трейтца.

Основная масса больных была оперирована эндовидеохирургически. Лапаротомия выполнялась при трудностях интраоперационной диагностики, либо в случаях дооперационных диагностических ошибок.

Гастроэнтеросорбция проводилась с использованием лигносорба. Мониторный толстокишечный сорбционный диализ осуществлялся по известной методике с помощью аппарата АМОК-1 с первых суток послеоперационного периода в два этапа — лаваж толстой кишки и последующее введение энтеросорбента — лигносорба.

Для исследования функционального состояния моторики ЖКТ во всех группах больных был использован СЭГЭКГ, дающий возможность характеризовать моторику отдельных его составляющих: желудка, двенадцатиперстной, тонкой и толстой кишки. Этот прибор был разработан и запатентован в лаборатории кибернетики НИИ хирургии им. А.В.Вишневского в 1996 г.

Математическая обработка полученных кривых и статистическое исследование проводились в институте информатики и автоматизации Российской академии наук.

Для сравнительного анализа полученных данных была проведена оцифровка кривых путем сканирования электрогастроэнтероколонограмм, затем полученные данные переводили в табличный вид с помощью программы Grafula 2.

Для определения веществ низкой и средней молекулярной массы (ВНиСММ) была использована спектрометрическая методика Н.Н.Габриелян и соавт. (1981) в модификации М.Я.Малаховой и соавт. (1987). Лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) определялся по формуле Кальф-Калифа (1941).

Для определения тяжести состояния больного и прогнозирования исхода заболевания при дальнейшем лечении использовалась диагности-

ческая модель острого панкреатита (ДМОП), разработанная В.Р.Гольцовым и соавт. (2005).

Данная диагностическая модель включает в себя параметры позволяющие установить наличие острого панкреатита, определить его тяжесть и форму, предположить характер дальнейшего течения.

Для сравнительной характеристики всасывательной функции тонкой кишки в норме и в качестве компонента СЭН при выраженном парезе, использовали методику с препаратом 5-НОК, который являлся маркером процесса всасывания в кишке.

Больной принимал 100 мг препарата, затем через 1, 3, 6 и 9 часов собирали весь объем выделенной мочи, в которой определяли концентрацию и массу препарата, и оценивали динамику его выведения за каждый час. Все вышеперечисленные показатели в группах оценивались до операции, на 1-е, 3–5-е и 6–9-е сутки.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

До операции по клинико-лабораторным данным и показателям диагностической шкалы в обеих группах установлена средняя и тяжелая степень тяжести панкреатита. Клиническое

улучшение состояния больных, снижение эндогенной интоксикации, улучшение перистальтики и всасывания кишечника наблюдалось в основных группах уже со 2–3-х суток, в контрольной группе — на 4–5-е сутки после операции.

Как видно из табл. 1, показатели эндогенной интоксикации во всех группах достоверно резко превышали норму в дооперационном периоде и имели в раннем послеоперационном периоде положительную динамику, более выраженную у больных 2-й основной подгруппы. При этом в основной группе отмечено достоверное снижение с 3–5-х суток по сравнению с контрольной группой, где аналогичные изменения происходили только на 6–9-е сутки.

Анализ электрогастроэнтероколонограмм показал выраженное снижение моторной активности, характерное для тяжелого пареза ЖКТ, с подавлением всасывательной функции тонкой кишки (табл. 2).

Начиная со 2–3-х суток после операции было выявлено достоверное улучшение показателей гастроэнтероколонограмм в обеих основных подгруппах в сравнении с контрольной группой, где показатели не достигали нормы даже к концу 9-х суток.

Аналогичная динамика наблюдалась при оценке данных всасывательной функции кишки

Таблица 1
Динамика показателей эндогенной интоксикации и диагностической модели острого панкреатита во всех группах (n = 101), M ± m

Показатель	Норма	До операции	1-е сутки	3–5-е сутки	6–9-е сутки
Контрольная группа (n = 42)					
ВНСММ, усл. ед.					
плазма крови	6,28±0,14	27,97±1,56#	23,46±1,27#	18,87±1,80#*	11,33±1,50#*
эритроциты	42,3±0,7	68,04±2,35#	58,03±1,46#*	50,04±2,81#*	47,24±2,16#*
моча	37,5±7,9	71,03±2,66#	69,02±2,52#	61,65±2,76#*	52,45±1,30#*
ЛИИ, усл. ед.	1,03±0,8	5,52±1,36#	5,02±1,12#	3,54±1,04#*	2,87±0,74#*
ДМОП, б.	менее 2	4,31±1,32	6,38±1,41	3,74±0,92	—
1-я основная подгруппа (n = 30)					
ВНСММ, усл. ед.					
плазма крови	6,28±0,14	28,26±1,06#	24,06±1,50#*	14,53±1,09#***	9,03±1,07#***
эритроциты	42,3±0,7	67,24±2,55#	57,05±1,40#*	44,3±2,51***	41,54±1,56***
моча	37,5±7,9	73,13±2,56#	68,03±2,62#*	50,05±2,40#***	42,55±1,50#***
ЛИИ, усл. ед.	1,03±0,8	5,45±1,66#	4,73±1,15#	3,04±0,44#*	1,82±0,34#*
ДМОП, б.	менее 2	4,52±1,62	6,88±1,60	2,65±0,90	—
2-ая основная подгруппа (n=29)					
ВНСММ, усл. ед.					
плазма крови	6,28±0,14	27,05±1,66#	23,55±1,28#*	12,07±1,17#***	6,31±1,41#*?
эритроциты	42,3±0,7	69,15±2,06#	56,03±1,30#*	40,05±2,01***	39,94±2,07***?
моча	37,5±7,9	70,63±2,65#	67,05±2,41#*	45,95±2,06#***	38,17±1,50***?
ЛИИ, усл. ед.	1,03±0,8	5,02±1,50#	4,60±1,02#	2,04±0,05#***?	1,07±0,25***?
ДМОП, б.	менее 2	4,40±1,42	6,77±1,32*	1,74±0,52***	—

— при сравнении с показателями нормы $p < 0,05$; * — при сравнении с показателями до операции $p < 0,05$; ** — при сравнении с контрольной группой $p < 0,05$; ? — при сравнении с 1-й основной группой $p < 0,05$.

Таблица 2

Значения максимальной амплитуды сокращений (мкВ) у всех больных, $M \pm m$

Отдел желудочно-кишечного тракта	Норма (n = 15)	Контрольная группа (n = 42)	1-я основная подгруппа (n = 30)	2-я основная подгруппа (n = 29)
До операции				
Желудок	122,2±16,6	30,08±2,18#	30,41±2,69#	30,02±2,40#
Двенадцатиперстная кишка	49,6±3,2	14,0±2,89#	10,33±2,05#	13,33±4,05#
Тонкая кишка	52,0±4,2	9,59±1,52#	10,01±1,70#	12,01±1,73#
Толстая кишка	58,80±4,8	12,70±2,09#	11,30±3,68#	12,30±2,07#
1-е сутки после операции				
Желудок	122,2±16,6	33,42±2,49#	43,48±2,49#***	53,09±4,01#***?
Двенадцатиперстная кишка	49,6±3,2	16,33±2,15#	17,83±3,05#*	26,03±3,52#***?
Тонкая кишка	52,0±4,2	12,01±1,71#	22,61±2,77#*	28,08±2,86#***?
Толстая кишка	58,8±4,8	19,3±2,08#*	26,5±3,28#*	36,80±3,47#***?
3–5-е сутки после операции				
Желудок	122,2±16,6	43,89±1,51#*	65,42±5,40#*** *	83,89±7,51#***?
Двенадцатиперстная кишка	49,6±3,2	30,0±3,50#*	36,35±3,15#***	45,02±3,52***?
Тонкая кишка	52,0±4,2	20,07±1,85#*	40,05±3,70#***	50,06±4,85***?
Толстая кишка	58,8±4,8	29,90±5,45#*	39,4±4,01#***	49,92±4,65#***?
6–9-е сутки после операции				
Желудок	122,2±16,6	54,03±1,31#*	110,42±16,49***	123,02±15,01***
Двенадцатиперстная кишка	49,6±3,2	37,5±2,31#*	46,53±4,15***	51,03±4,50***
Тонкая кишка	52,0±4,2	28,51±1,72#*	50,01±3,71***	53,08±4,85***
Толстая кишка	58,8±4,8	40,22±4,05#*	59,2±4,28***	59,90±5,06***

— при сравнении с показателями нормы $p < 0,05$; * — при сравнении с показателями до операции $p < 0,05$; ** — при сравнении с контрольной группой $p < 0,05$; ? — при сравнении с первой группой $p < 0,05$.

по 5-НОК, где в основной группе на 3–5-е сутки было отмечено достоверное улучшение, более выраженное во 2-й основной подгруппе. При этом во всех группах показатели всасывания не достигали нормы даже к 9-м суткам и были наиболее низкими в контрольной группе.

Динамическое изучение моторно-эвакуаторной функции показало, что у больных контрольной группы происходит наименьшее повышение максимальной амплитуды сокращений, которое к 9-м суткам составило не более 44% от нормы, в то время как, в первой основной подгруппе — 90%, во второй подгруппе — 95% от нормы.

Более раннее снижение общей интоксикации и улучшение функции ЖКТ в основных группах повлияло на исходы лечения. Как видно из табл.3, меньшее количество послеоперационных осложнений отмечалось у 19 (32,2%) больных ос-

новной группы, в контрольной — у 21 (50,0%) пациента; меньшее количество повторных операций: 11 (18,6%) в основной группе и 18 (42,8%) в контрольной.

Это способствовало уменьшению времени пребывания больных в стационаре (14–15 суток в основной группе и 23 дня — в контрольной) и снижению частоты летальных исходов. Из 59 пациентов в основных группах умерли 10 (16,9%) больных, в контрольной из 42 пациентов скончались 12 (28,6%).

Необходимо отметить, что во второй основной подгруппе, где применялся весь комплекс вышеизложенных методов лечения, и наблюдалось наиболее раннее восстановление моторной и всасывательной функции кишки и снижение эндогенной интоксикации, результаты лечения были лучше, чем в первой основной подгруппе

Таблица 3

Результаты лечения больных во всех группах

Показатели	Контрольная группа (n = 42)	Основная группа (n = 59)
Послеоперационные осложнения	21 (50,0%)	19 (32,2%)
Повторные операции	18 (42,8%)	11 (18,6%)*
Летальность	12 (28,6%)	10 (16,9%)
Средний койко-день (сутки)	22,9	14,4*

* — при сравнении с контрольной группой $p < 0,05$.

и контрольной группе: послеоперационные осложнения развились у 9 (15%) больных, повторные операции выполнены — у 3 (10,3%), летальных исходов — 4 (13,8%).

Таким образом, предлагаемый вариант диагностики и лечения является надежным средством борьбы с парезом ЖКТ и эндогенной интоксикацией, что позволяет снизить количество осложнений с 50,0% до 32,2% и летальность — с 28,6% до 16,9%. Всё вышеизложенное свидетельствует о том, что предлагаемый сочетанный диагностико-лечебный комплекс мероприятий, включающий в себя динамическую СЭГЭКГ, диагностическую модель острого панкреатита, проксимальную назогастральную интубацию, ГЭС с МТКСД является эффективным методом лечения и может с успехом применяться у больных с деструктивным панкреатитом, осложненным ферментативным перитонитом.

ВЫВОДЫ

1. Разработанная компьютерная оцифровка кривых селективной электрогастроэнтероколонографии позволяет максимально упростить и ускорить методику объективизации пареза желудо-

чно-кишечного тракта при деструктивном панкреатите и панкреатогенном перитоните, меняя качественную оценку данных на количественную.

2. У больных с деструктивным панкреатитом и ферментативным перитонитом высокая степень тяжести эндогенной интоксикации сопровождается выраженным угнетением моторно-эвакуаторной функции желудочно-кишечного тракта, которые требуют комплексной патогенетической терапии.

3. Взаимоотягощающая зависимость между тяжестью моторно-эвакуаторных нарушений желудочно-кишечного тракта и всасывающей способностью тонкой кишки определяет развитие синдрома кишечной недостаточности у больных с панкреатогенным перитонитом.

4. Сочетанное применение проксимальной назогастральной интубации, гастроэнтеросорбции с мониторным толстокишечным сорбционным диализом и диагностической модели острого панкреатита способствует улучшению результатов лечения больных с деструктивным панкреатитом, что доказывается уменьшением количества осложнений с 50,0% до 32,2%, снижением летальности с 28,6% до 16,9%, а также уменьшением среднего койко-дня — с 23 до 14 суток.

ЛИТЕРАТУРА

1. Толстой А.Д., Багненко С.Ф., Красногоров В.Б., Курыгин А.А. и др. Острый панкреатит (протоколы диагностики и лечения) // Хирургия.— 2005.— № 7.— С. 19–23.
2. Филин В.И., Костюченко А.Л. Неотложная панкреатология.— СПб., 1994.— 380 с.
3. Шугаев А.И., Гера И.Н., Абдулхаликов А.С. Пути снижения гнойно-некротических осложнений при остром панкреатите / Научн.-практ. ежегод. конф. ассоциации хирургов Санкт-Петербурга.— СПб.: НИИ химии СПбГУ, 2000.— 120 с.
4. Шалимов А.А., Шалимов С.А., Нечитайло М.Е. и др. Хирургия поджелудочной железы.— Симферополь: Таврида, 1997.— 560 с.
5. Benoist S., De Wattewille J.C., Gayral F. Place de la colioscopie dans les occlusions aigues du grele // Gastroenterol. Clin. Biol.— 1996.— Vol. 20, № 4.— P. 357–361.
6. Гостищев В.К., Глушко В.А. Основные принципы хирургического лечения больных острым деструктивным панкреатитом / Мат. 9-го съезда хирургов России.— Волгоград, 2000.— С. 30–31.
7. Данилов М.В. Панкреатит: основные принципы диагностики и лечения // Рус. мед. журнал.— 2001.— № 9.— С. 13–14.
8. Магомедов М.Р. Хирургическое лечение и профилактика прогрессирования паралитической кишечной непроходимости: Автореф. дис... канд. мед. наук.— 2003.— 29 с.
9. Малков И.С., Зайнутдинов А.М., Велиев Н.А. и др. Лечебно-диагностические аспекты острого деструктивного панкреатита // Анналы хир.— 2004.— № 6.— С. 66–69.
10. Савельев В.С., Кубышкин В.А. Панкреонекроз, состояние и перспектива // Хирургия.— 2000.— № 6.— С. 22–29.
11. Беляков Н.А. Энтеросорбция.— Л., 1991.— 336 с.
12. Кацадзе М.А. Хирургические и эфферентные методы детоксикации в лечении деструктивного панкреатита: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук.— СПб., 1996.— 43 с.
13. Мирошниченко А.Г. Интракорпоральная детоксикация у больных разлитым перитонитом: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук.— СПб, 1994.— 324 с.
14. Борисов А.Е., Левин Л.А., Земляной В.П. и др. Видеоэндоскопические вмешательства на органах живота, груди, и забрюшинного пространства.— СПб.: Предприятие ЭФА, «Янус», 2002.— 416 с.
15. Милонов О.Б., Тоскин К.Д., Жебровский В.В. Послеоперационные осложнения и опасности в абдоминальной хирургии.— М.: Медицина.— 1990.— 558 с.

Поступила в редакцию 29.10.2006 г.
Рецензент В.П.Земляной.

УДК 615.8:615.273.53:616.346.2-008.6:616-001

АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ ТЕРАПИЯ И ДИНАМИКА ЭНДОТОКСЕМИИ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ТЯЖЕЛОЙ ОЖОГОВОЙ ТРАВМЫ У ДЕТЕЙ

Р.В.Бочаров, А.Л.Солнышко

Детская городская больница № 4, г. Томск, Россия

ANTICOAGULANT THERAPY AND THE PROGRESSION OF ENDOTOXEMIA IN ACUTE PERIOD OF SEVERE BURN INJURY IN CHILDREN

R.W.Bocharov, A.L.Solnyshko

Municipal Childrens Hospital № 4, Tomsk, Russia

© Р.В.Бочаров, А.Л.Солнышко, 2007 г.

Изучено влияние коррекции в системе гемостаза на течение синдрома эндогенной интоксикации у детей в остром периоде тяжелой термической травмы. Обследовано 80 детей в состоянии тяжелого ожогового шока. Изучали рутинные показатели коагулограммы, характеристики агрегатного состояния крови с помощью анализатора АРП-01 «Меднорд» (НПО «Меднорд», г. Томск) и маркеры эндогенной интоксикации. Отмечено положительное влияние управляемой антикоагулянтной терапии на снижение уровня эндотоксемии.

The aim of the study was to investigate the influence of correction in hemostasis system on the level of endotoxemia in acute period of severe burn injury in children. 80 children in severe burn shock condition were included in the study. We evaluated the routine coagulation markers, aggregate properties of the blood by instrumental analyzer ARP-01 «Mednord» (NPO Mednord, Tomsk) and markers of endotoxemia. We found the positive influence of titrated anticoagulant therapy on the reduction of the level of endotoxemia.

ВВЕДЕНИЕ

Лечение тяжелой термической травмы представляет собой сложную многогранную задачу для врача-реаниматолога. Наряду с несомненной важностью коррекции волевических расстройств в период шока, большую роль для исхода ожоговой болезни играет эндогенная интоксикация, уровень которой определяется как площадью и степенью поражения, так и состоятельностью эндогенных эфферентных систем [1, 2]. Есть мнение, что компенсация гиповолемических нарушений и коррекция сдвигов в доставке и потреблении кислорода не влияют на степень выраженности эндотоксемии в остром периоде ожоговой болезни [3]. Вместе с этим признается немаловажная роль расстройств в системе гемостаза на функциональное состояние органов естественной детоксикации и течение эндотоксемии [4].

Целью нашего исследования стало изучение влияния коррекции расстройств в системе гемостаза на динамику интоксикационного синдрома в остром периоде тяжелой термической травмы у детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось на базе отделения анестезиологии и реанимации детской городской больницы № 4 г. Томска, в период с января 2003

года по ноябрь 2006 года, и носило проспективный нерандомизированный характер. В исследование были включены больные с обширными термическими повреждениями на площади 20% и более. Диагностику ожогового шока (ОШ) и оценку его тяжести проводили согласно рекомендациям Екатеринбургского ожогового центра [5]. Контрольные точки исследования проводили при поступлении, через сутки, на 3-и и на 5–7-е сутки.

Критерии включения в исследование: возраст от 1 года до 14 лет; площадь ожоговой поверхности 20% и более при индексе тяжести поражения (ИТП) не менее 40 единиц [6]. Критерии исключения: наличие термоингаляционного поражения; грубая врожденная патология; исходные тромбофилические состояния, отсутствие информированного согласия.

Средний возраст пациентов ($n = 80$) составил $3,96 \pm 0,34$ года, а средние объемы термического поражения — $34,66 \pm 1,55\%$ от общей площади поверхности тела (ОППТ). В основной группе исследования ($n = 42$) протокол лечебных мероприятий дополнялся проведением антикоагулянтной терапии, при этом пациенты были разделены на две подгруппы: в 1-й ($n = 22$) подгруппе — в качестве антикоагулянта применялись нефракционированный гепарин (НПО «Вирион», г. Томск), во 2-й ($n = 20$) — сулодексид Wessel Due F («Альфа Вассерманн», Италия), дозирующийся в липопротеинлипазо-высвобождающих единицах (ЛПЛ).

В группе сравнения ($n = 38$) больным выполнялся общепринятый протокол интенсивной терапии. Группы и подгруппы были сопоставимы по возрасту и площади термического поражения. Введение антикоагулянта, с учетом шокового состояния и тканевой гипоперфузии, осуществлялось в течение суток только внутривенно и микроструйно шприцевым инфузодоматом.

Объемы инфузионно-трансфузионной терапии в первые сутки рассчитывались на основании видоизменной формулы Эванса. Введение коллоидных растворов осуществлялось через 8–12 часов от начала лечения. Все пациенты получали инотропную поддержку: дофамин в дозе не менее 5 мкг/(кг • мин).

Гемодинамический мониторинг, транскутанную термометрию и насыщение гемоглобина кислородом проводили на аппарате «SC 6002 eng» фирмы «Siemens» (USA). Определяли следующие лабораторные показатели коагулограммы: тромбиновое, протромбиновое и активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ); содержание фибриногена (Фн) и растворимых комплексов фибрин-мономеров (РФМК); количество тромбоцитов (Тр); уровень активности антитромбина III (АТ III) и содержание плазминогена в плазме крови. Уровень и динамику эндогенной интоксикации оценивали по содержанию молекул средней массы (МСМ) в плазме крови при длине волны 254 нм по Н.И.Габриелян (1985), значению лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ), — определенному методом Я.Я.Кальф-Калифа (1941).

Агрегатное состояние цельной крови у больных изучали инструментальным способом при помощи аппарата АРП-01 «Меднорд» (НПО «Меднорд», г. Томск), работа которого основана на регистрации изменения сопротивления исследуемой среды резонансным колебаниям иглы, закрепленной на камертоне и опущенной в стакан с кровью объемом 2 мл [7]. Фиксировали основные этапы свертывания крови, процессы ретракции и лизиса сгустка. В режиме реального времени строилась графическая кривая, рассчитывались и оценивались хронометрические и амплитудные показатели. На основании собственного опыта работы в качестве критерия для оценки состояния начальных фаз свертывания крови и интенсивности активации системы гемостаза была выбрана константа коагуляции $r + k$ — сумма периода реакции и константы тромбина. Значения данного показателя при поступлении достоверно различались соответственно степени ОШ ($p < 0,01$), так при I степени оно составляло $7,65 \pm 0,20$ мин, при II — $6,67 \pm 0,19$ и при III — $5,63 \pm 0,21$ мин.

Развитие расстройств гемостаза по гиперкоагуляционному типу служит основанием для проведения постоянной и управляемой гипокоагуляции [4].

В соответствии с рекомендациями по проведению и контролю антикоагулянтной терапии [8, 9] нами создавались условия управляемой гипокоагуляции, которая подразумевала удлинение значений АЧТВ и $r + k$ в 1,5–2,5 раза. Ожидаемое и допустимое значение константы коагуляции составляло интервал 16–28 мин, исходя из значения $r + k$ равное $10,99 \pm 0,22$ мин у здоровых детей группы контроля.

Стартовая доза гепарина больным с ОШ II степени равнялась 200 ЕД/кг массы тела в сутки, а пациентам с ОШ III степени — 400 ЕД/кг в сутки. В случае использования сулодексида больным с ОШ II степени, стартовая доза препарата составляла 40 ЛПЛ ЕД/кг в сутки, а больным с ОШ III степени — 50 ЛПЛ ЕД/кг в сутки.

При последующем аппаратном контроле регистрировалось значение константы коагуляции и, если значение $r + k$ было менее 16 минут, то доза гепарина увеличивалась на 100 ЕД/кг в сутки, а сулодексида — на 5 ЛПЛ ЕД/кг в сутки. В случае, когда значение константы коагуляции превышало 28 минут, доза гепарина снижалась на 100 ЕД/кг в сутки, а сулодексида — на 5 ЛПЛ ЕД/кг в сутки, соответственно. Данная тактика программируемой антикоагулянтной терапии выполнялась в течение острого периода ожоговой болезни (шок, ожоговая токсемия) — до 10–12 суток.

Предварительно, для определения нормальных показателей коагулограммы и агрегатного состояния крови, набрана группа контроля ($n = 40$), в которую при наличии информированного согласия вошли дети от 1 года до 14 лет, относившихся к I-й группе здоровья, и которая была сопоставима с группой исследования по возрасту и полу.

Математическую обработку полученных результатов производили при помощи прикладных программ Statistica 6.0 for Windows.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЯ

В табл. 1 приведены показатели, отражающие динамические изменения в системе гемостаза у обследованных больных при поступлении.

Исследуемые хронометрические характеристики АЧТВ ($p < 0,05$) и константа коагуляции $r + k$ ($p < 0,01$) достоверно указывали на состояние гиперкоагуляции. Повышенное потребление факторов свертывания крови отразилось в снижении показателей АТ III ($p < 0,05$) и фибриногена ($p < 0,05$), что с появлением в сосудистом русле растворимых фибрин-мономерных комплексов ($p < 0,01$) свидетельствовало об инициации диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) крови.

В группе сравнения по показателям АЧТВ и константе коагуляции достоверно сохранялась гиперкоагуляция как после выхода из шока

Таблица 1

Динамика показателей гемостаза у детей с тяжелой ожоговой травмой ($\bar{X} \pm m$)

Период	АЧТВ, с	РФМК, мг/100 мл	Фибриноген, г/л	Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	Антитромбин III, %	r + k, мин
Контроль (n=40)	40,90 \pm 0,92	0	3,50 \pm 0,32	270,66 \pm 19,70	111,77 \pm 4,23	10,99 \pm 0,22
При поступлении						
Группа основная (n = 42)	33,26 \pm 0,85#	7,05 \pm 1,88*	2,88 \pm 0,15#	342,07 \pm 17,37#	86,94 \pm 4,93#	6,07 \pm 0,15*
	34,56 \pm 1,86#	7,01 \pm 1,86*	2,86 \pm 0,19#	323,73 \pm 35,16	80,42 \pm 6,21#	6,02 \pm 0,18*
Группа сравнения (n = 38)						
На 3-и сутки						
Группа основная (n = 42)	63,25 \pm 6,66*	14,93 \pm 1,59*	3,84 \pm 0,20	213,56 \pm 14,05#	100,08 \pm 4,73	15,70 \pm 1,09*
	30,06 \pm 1,83*	16,71 \pm 3,64*	4,47 \pm 0,56#	197,08 \pm 13,41#	95,66 \pm 2,53#	6,74 \pm 0,31*
Группа сравнения (n = 38)						
На 5–7-е сутки						
Группа основная (n = 42)	65,79 \pm 4,77*	13,88 \pm 1,97*	4,39 \pm 0,14#	235,6 \pm 10,17	103,43 \pm 2,33	18,05 \pm 0,72*
	34,51 \pm 2,06#	17,95 \pm 2,83*	5,17 \pm 0,68#	209,64 \pm 15,41#	89,81 \pm 3,23#	8,25 \pm 0,43*
Группа сравнения (n = 38)						

Примечание: # — различия достоверны по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$); * — различия достоверны по сравнению с группой контроля ($p < 0,01$).

($p < 0,01$), так и на 5–7-е сутки ($p < 0,05$). В основной группе проведение антикоагулянтной терапии привело к удлинению этих показателей, в среднем, в 1,5 раза по отношению к норме. На 3-и сутки в обеих группах достоверно определялось снижение количества тромбоцитов по отношению к исходным значениям ($p < 0,05$), при чем, если в основной группе на 5–7-е сутки намечалась тенденция к восстановлению, то в группе сравнения такой динамики отмечено не было.

В основной группе отмечено более быстрое восстановление активности АТ III (100,08 \pm 4,73 на 3-и сутки) тогда, как в группе сравнения отмечался дефицит этого фактора во все периоды исследования ($p < 0,05$).

В обеих группах неуклонно возрастало содержание РФМК ($p < 0,01$) и фибриногена ($p < 0,05$). Динамика данных показателей свидетельствовала в пользу продолжающегося течения ДВС крови в обеих группах, но при этом в основной группе к 5–7-м суткам начиналось снижение указанных показателей.

При изучении динамики уровня эндотоксемии, представленной в табл. 2, можно отметить, что уже в первые часы от момента получения травмы период шока сопровождался подъемом эндогенной интоксикации. В обеих группах уровень МСМ и значения ЛИИ были повышенными ($p < 0,01$) по отношению к группе контроля и не имели достоверных различий между собой.

На 3-и сутки значения изучаемых маркеров интоксикации возрастали в обеих группах. Данную тенденцию мы связываем с периодом реперфузии поврежденных тканей и выходом в сосуди-

стое русло депонированных продуктов некроза и протеолиза. При выполнении рангового корреляционного анализа по Спирмену выявлено наличие сильной связи между измеряемыми показателями: МСМ — ЛИИ ($r = 0,31$ при $p = 0,009$).

В постшоковом периоде в основной группе на 5–7-е сутки отмечена динамика снижения уровня эндогенной интоксикации, при этом оба исследуемых показателя достоверно отличались от таковых в группе сравнения ($p < 0,05$). Маркеры интоксикации в группе сравнения сохранялись на высоком уровне с тенденцией роста уровня среднемолекулярных пептидов (см. табл. 2).

В период ожогового шока проанализирована взаимосвязь маркеров ДВС крови с динамикой изменений показателей эндогенной интоксикации. Проведение рангового корреляционного анализа по Спирмену показало наличие очень слабых связей между хронометрическими параметрами АЧТВ, константой коагуляции и маркерами интоксикации в обеих группах. При анализе взаимосвязи между количественными показателями гемостаза и интоксикации в группе сравнения выявлены сильные связи при достоверности их значений: РФМК — МСМ ($r = 0,35$ при $p = 0,024$); РФМК — ЛИИ ($r = 0,25$ при $p = 0,014$); Тр — МСМ ($r = -0,51$ при $p = 0,003$); Тр — ЛИИ ($r = -0,48$ при $p = 0,015$).

В основной группе на фоне антикоагулянтной терапии данные рангового корреляционного анализа по Спирмену также указывали на наличие сильных связей между измеряемыми параметрами при достоверности их значений: РФМК — МСМ ($r = 0,48$ при $p = 0,002$); РФМК — ЛИИ ($r = 0,33$

Таблица 2

Динамика показателей эндогенной интоксикации у детей с тяжелой ожоговой травмой ($X \pm m$)

Показатели	Молекулы средней массы, опт. ед.			Лейкоцитарный индекс интоксикации		
	Сроки исследования					
	поступление	на 3-и сутки	на 5–7-е сутки	поступление	на 3-и сутки	на 5–7-е сутки
Группа сравнения (n = 38)	0,35±0,04*	0,38±0,03*	0,42±0,05*	2,40±0,52*	2,93±0,77*	2,86±0,35*
Группа основная (n = 42)	0,35±0,02*	0,37±0,02*	0,33±0,01*#	2,38±0,44*	2,32±0,27*	2,07±0,21*#
Контроль (n = 40)	0,24±0,01			0,48±0,04		

Примечание: * — различия достоверны по сравнению с группой контроля ($p < 0,01$); # — различия достоверны по сравнению с группой сравнения ($p < 0,05$).

при $p = 0,001$); Тр — МСМ ($r = -0,46$ при $p = 0,041$); Тр — ЛИИ ($r = -0,51$ при $p = 0,009$). В тоже время, анализируя динамику показателей интоксикации и фибриногена, нами обнаружены слабые связи между измеряемыми характеристиками, как в группе сравнения, так и в основной группе: Фн — МСМ ($r = 0,21$ при $p = 0,240$); Фн — ЛИИ ($r = 0,21$ при $p = 0,248$) и Фн — МСМ ($r = 0,3$ при $p = 0,107$); Фн — ЛИИ ($r = 0,28$ при $p = 0,120$).

В постшоковом периоде в группе сравнения на основании данных выполненного рангового корреляционного анализа по Спирмену подтверждено сохранение достаточно сильных связей между измеряемыми показателями: РФМК — МСМ ($r = 0,33$ при $p = 0,043$); РФМК — ЛИИ ($r = 0,32$ при $p = 0,05$); Тр — МСМ ($r = -0,37$ при $p = 0,021$); Тр — ЛИИ ($r = -0,33$ при $p = 0,048$).

Достоверное снижение уровня интоксикации в основной группе по обоим показателям ($p < 0,05$) изменило взаимосвязи измеряемых параметров, что привело к ослаблению связей: РФМК — МСМ ($r = 0,17$ при $p = 0,369$); РФМК — ЛИИ ($r = 0,25$ при $p = 0,174$); Тр — МСМ ($r = -0,20$ при $p = 0,210$); Тр — ЛИИ ($r = -0,26$ при $p = 0,11$).

По результатам проведенного нами исследования можно отметить, что расстройства в системе гемостаза в период ожогового шока коррелируют с динамикой маркеров эндогенной интоксикации, а проведение антикоагулянтной терапии в этот момент практически не влияло на степень выраженности эндотоксемии. Полученные данные мы связываем с адаптацией эндогенных эфферентных систем организма в шоковом периоде. Положительное влияние управляемой гипокоагуляции как гепарином, так и сулодексидом реализовывалось только после выхода больного из состояния ожогового шока. В этот период при стабилизации расстройств гемостаза достоверно снижались значения маркеров эндогенной интоксикации. По нашему мнению, увеличение элиминации токсинов происходило за счет улучшения реологических свойств крови и раннего восстановления тканевой перфузии в органах естественной детоксикации.

Рекомендуемая тактика коррекции нарушений гемостаза отразилась на результатах лечения больных следующим образом. Развитие синдрома системного воспалительного ответа произошло у 74% больных основной группы исследования и у 92% группы сравнения. Синдром полиорганной недостаточности, согласно критериям органной дисфункции по Doughty и соавт. (1992), в основной группе зафиксирован в 33,5% случаев и в 68,5% в группе сравнения. Такое осложнение ожоговой болезни как ранний сепсис выявлен в 21,4% случаев в основной группе и у 50% больных группы сравнения. Пневмония и желудочно-кишечное кровотечение отсутствовали у пациентов исследуемой группы, тогда как в группе сравнения случились соответственно в 10,5% и 5,3% случаях.

Объемы оперативной пластики в основной группе составили $2,81 \pm 0,98\%$ от общей площади поверхности тела (ОППТ), а в группе сравнения — $17,91 \pm 2,54\%$ ОППТ.

У 50% больных основной группы и большинства (75%) пациентов группы сравнения по необходимости проводились сеансы эфферентной терапии. Продолжительность стационарного лечения у пациентов исследуемой группы оказались $28,1 \pm 2,84$ койко-дня, а у сравниваемых больных — $44,60 \pm 4,71$ койко-дня.

Летальность в острые периоды ожоговой болезни в основной группе отсутствовала, а в группе сравнения составила 21%.

ВЫВОДЫ

1. Течение ожоговой болезни сопровождаются значительными расстройствами гемостаза, выраженность которых коррелирует с динамикой эндогенной интоксикации. В периоды шока и начинающейся острой токсемии у детей с тяжелой ожоговой травмой наиболее показательными явились взаимосвязи между концентрацией молекул средней массы, показателями ЛИИ, содержанием растворимых фибрин-мономерных комплексов и количеством тромбоцитов.

2. Проводимая под аппаратным контролем антикоагулянтная терапия выявила позитивные эффекты в виде достоверного снижения маркеров эндогенной интоксикации в период острой ожоговой токсемии, что связывается с положительным влиянием гепарина и сулодексида на функциональные элементы органов естественной детоксикации.

3. Рекомендуемая тактика проведения антикоагулянтной терапии для коррекции гемоста-

зиологических нарушений положительно воздействует на течение острых периодов (шок, ожоговая токсемия), что нашло отражение в снижении числа случаев развития осложнений ожоговой болезни, сокращении срока пребывания в стационаре и выживаемости больных.

4. Положительное воздействие антикоагулянтов на уровень эндогенной интоксикации позволило уменьшить необходимость в применении методов эфферентной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клигуненко Е.Н., Лещев Д.П., Слесаренко С.В. и др. Интенсивная терапия ожоговой болезни.— М.: МЕД-пресс-информ, 2005.— 144 с.
2. Козинец Г.П., Слесаренко С.В., Радзиховский А.П. и др. Ожоговая интоксикация. Патогенез, клиника, принципы лечения.— М.: МЕДпресс-информ, 2005.— 184 с.
3. Миронов П.И., Карпова Л.В., Лыков А.В. и др. Динамика транспорта кислорода и эндотоксемии в остром периоде тяжелой термической травмы // Эфферентная терапия.— 2005.— Т. 11, № 3.— С. 54–57.
4. Костюченко А.Л., Бельских А.Н., Тулунов А.Н. Интенсивная терапия послеоперационной раневой инфекции и сепсиса.— СПб.: Фолиант, 2000.— 448 с.
5. Насонова Н.П., В.М.Егоров, Таманкулов Т.Е. Новые методы предупреждения и лечения стрессобусловленных нарушений у детей с ожоговой болезнью // Анест. и реаниматол.— 2003.— № 4.— С. 36–38.
6. Жегалов В.А., Дмитриев Д.Г., Воробьев А.В. и др. Тактика оказания квалифицированной медицинской помощи тяжелообожженным // Вестн. травматол. и ортопед.— 2003.— № 3.— С. 91–97.
7. Стеценко А.И. Анализатор реологических свойств крови АРП-01 «Меднорд». Условия эксплуатации и режимы работы / Актуальные проблемы клинических исследований крови.— Томск: СТТ, 1997.— 110 с.
8. Авдеева Н.А., Калинин Н.Л. Контроль антикоагулянтной терапии // Лаборатория.— 1998.— № 9.— С. 10–11.
9. Косырев А.Б., Добровольский А.Б. Современные методы лабораторного контроля антикоагулянтной терапии // Лаб. мед.— 1998.— № 1.— С. 20–24.

Поступила в редакцию 12.02.2006 г.
Рецензент И.Г.Дуткевич.

УДК: 616–005.4:612.428:612.33:615.015.23: 615.322

ЛИМФАТИЧЕСКИЙ РЕГИОН ТОНКОЙ КИШКИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ АБДОМИНАЛЬНОЙ ИШЕМИИ — РЕПЕРФУЗИИ В УСЛОВИЯХ ФАРМАКО- И ФИТОКОРРЕКЦИИ

Е.С.Казакова, О.В.Казаков, В.В.Асташов

НИИ клинической и экспериментальной лимфологии СО РАМН, Новосибирск, Россия

LYMPHATIC AREA OF SMALL BOWEL IN EXPERIMENTAL ABDOMINAL ISCHEMIA — REPERFUSION IN CONDITIONS OF PHARMACO- AND PHITOCORRECTION

E.S.Kazakova, O.V.Kazakov, V.V.Astashov

State Scientific-Research Institute of clinical and experimental lymphology of SD RAMS, Novosibirsk, Russia

© Е.С.Казакова, О.В.Казаков, В.В.Асташов, 2007 г.

Через 7 суток абдоминальной ишемии — реперфузии при последовательном применении антагониста кальция «Нимотоп» и фитопрепарата (БАД к пище «Гармония Вита Г») в брыжеечных лимфатических узлах и стенке тонкой кишки стимулируются лимфопоэтическая и барьерная функции: увеличиваются относительные площади зон, ответственных за Т- и В-звенья иммунного ответа, снижается дренажная функция; в стенке тонкой кишки уменьшается толщина слизистой оболочки и высота ворсинок, увеличивается количество бокаловидных клеток и митозов. Через 14 суток реперфузии последовательная коррекция в большей степени, по сравнению с монокоррекцией, способствует восстановлению структурных соотношений в брыжеечных лимфатических узлах и стенке тонкой кишки, повышая ее барьерно-защитные свойства.

In 7-day abdominal ischemia — reperfusion with consecutive application of calcium antagonist «Nimotop» and phitopreparation (nutritional supplement «Harmony Vita G») in mesenteric lymphatic nodes and small bowel there was found a stimulation of lymphopoietic and barrier function: relative areas of zones accountable for T- and B- components of immune response, reduction in drainage function; decrease of small bowel mucosa thickness and length of villi, increase in number of doblet cells and mitosis. In 14-day reperfusion, consecutive correction was found to promote to a greater degree, in comparison to monocorrection, the restoration of structural parities in mesenteric lymphatic nodes and small bowel, raising its barrier-protective properties.

Экспериментально доказано, что ишемические и реперфузионные повреждения органов брюшной полости вызывают целый комплекс структурно-функциональных нарушений в органах и тканях [1–3]. Реперфузия — одно из наиболее тяжелых последствий ишемии, сопровождающееся массивным притоком кальция в ткани. В связи с этим применение антагонистов кальция при нарушении кровообращения оказывает благоприятное влияние на функциональные и биохимические нарушения [4, 5]. Патологический процесс, сопровождающийся развитием эндотоксикоза, приводит к нарушению деятельности микроциркуляторного русла, лимфатической системы [6].

Поражение лимфатической системы и, как следствие, ухудшение ее дренирующей способности, закономерно ставит вопрос о поиске способов корригирующего воздействия на патологические сдвиги в микросреде, окружающей клетку [7]. Эффективным методом эфферентной

коррекции данного состояния может являться сочетанное применение фармакокоррекции и сорбционных методов детоксикации организма, в том числе с помощью фитосорбционных комплексов, стимулирующих дренажно-детоксикационную функцию лимфатической системы. Одним из методов лимфостимуляции может быть использование продуктов из сибирского растительного сырья, обладающих, помимо сорбционных свойств, биостимулирующим действием, что способствует сочетанной стимуляции тканевого массопереноса и позволяет проводить целенаправленную эфферентную коррекцию через лимфатическую систему поврежденных органов и тканей [8].

Цель работы: морфологическое исследование брыжеечных лимфатических узлов и структуры стенки тонкой кишки при абдоминальной ишемии — реперфузии в условиях введения антагониста кальция и при коррекции фитосорбционным комплексом (БАД к пище) «Гармония Вита Г».

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Все экспериментальные исследования проводились в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приложение к приказу Министерства здравоохранения СССР от 12.08.1977 г. № 755). Исследования были проведены на 120 нелинейных крысах-самцах с массой тела 220–260 г. Животные были разбиты на 7 групп:

1-я группа — контроль (интактные);

2-я и 3-я экспериментальные группы — соответственно 7 и 14 суток реперфузии в условиях введения антагониста кальция «Нимотоп» (нимодипин);

4-я и 5-я экспериментальные группы — соответственно 7 и 14 суток реперфузии в условиях последовательной коррекции антагонистом кальция и фитосорбционным комплексом (БАД к пище) «Гармония Вита Г»;

6-я и 7-я — экспериментальные группы ложнооперированных животных на 7-е и 14-е сутки эксперимента, соответственно.

Абдоминальная ишемия — реперфузия создавалась путем наложения (на 25 минут) сосудистых зажимов на непарные висцеральные ветви брюшной аорты (чревный ствол, верхнюю и нижнюю брыжеечные артерии) после срединной лапаротомии у наркотизированных животных (4 мг этиминал натрия на 100 г массы тела) [9]. Через 20 минут ишемии в хвостовую вену крыс начинали медленно вводить блокатор кальциевых каналов «Нимотоп» (нимодипин) в течение 15 минут (5 минут во время ишемии и 10 минут во время реперфузии) в дозе 1 мл раствора для инфузий, разведенный в 5 мл изотонического раствора натрия хлорида [9]. Затем снимали зажимы и послойно ушивали операционную рану.

В эксперименте проводились исследования только в группах с введением фармакологического препарата, так как при абдоминальной ишемии сроком 25 минут без коррекции наступает летальный исход у 100% экспериментальных животных в течение 5–6 часов реперфузии. При этом в экспериментальных группах с введением блокатора кальциевых каналов «Нимотоп» летальных исходов не отмечалось [10].

В экспериментальных группах с последовательной коррекцией, начиная со 2-х суток реперфузии, в течение двух недель, животным в стандартный рацион вивария добавляли разработанный в ООО «Лаборатория лимфотропных технологий» БАД к пище «Гармония Вита Г» (Свидетельство о государственной регистрации №77.99.11.3.У.2175.9.04. от 01.09.2004 г; состав: отруби пшеничные, хвоя пихты сибирской, трава тысячелистника) в дозе соответствующей массе тела животного.

У ложнооперированных животных воспроизводили все хирургические манипуляции без наложения сосудистых зажимов на непарные висцеральные ветви брюшной аорты.

Эвтаназия животных осуществлялась под этиминаловым наркозом. Забор материала для гистологического исследования проводился через 7 и 14 суток реперфузии.

Объектом исследования выбраны брыжеечные лимфатические узлы и тонкая кишка. По стандартной гистологической методике выполняли проводку материала, заливали объекты исследования в парафиновые блоки, с которых делали гистологические срезы толщиной 5–7 мкм. Срезы окрашивали гематоксилин — эозином и азур II — эозином [11]. С помощью окулярной тестовой системы производили морфометрию срезов и подсчет клеточных элементов в отдельных структурных компонентах исследуемых органов.

Статистическую обработку данных проводили с помощью t-критерия Стьюдента для зависимых выборок и определяли значимость различий. Критический уровень значимости в данном исследовании принимался $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенных исследований показали, что через 7 суток реперфузии при введении блокатора кальциевых каналов «Нимотоп» (нимодипин) структурно-функциональная организация брыжеечных лимфатических узлов, как и у интактной группы, соответствует фрагментированному типу (к/м индекс — 0,65) [12]. Структурные изменения свидетельствуют об усилении транспорта лимфы через лимфатические узлы (увеличена площадь мозговых на 11,2% и краевого синусов — на 28,4%) (табл. 1).

Отмечаются структурные признаки активации В-зависимых и угнетения Т-зависимых иммунных реакций (увеличены относительные площади вторичных лимфоидных узелков на 34,1%, уменьшены — паракортикальной зоны на 25,6%). В структурно-функциональных зонах лимфатических узлов (табл. 2) увеличивается количество незрелых форм клеток лимфоидного и плазматического рядов, макрофагов.

Количество клеток на стадии митоза уменьшается. В структуре стенки тонкой кишки выявлено увеличение толщины слизистого (на 37,8%) и мышечного слоев (на 40,5%) по сравнению с интактной группой (табл. 3). При этом отмечается увеличение и высоты ворсинки (на 42,7%), и глубины крипты.

Просвет кровеносных сосудов и интерстициальных пространств не имеют достоверных отличий от значений интактной группы. По сравнению с интактной группой, уменьшается коли-

Таблица 1

Относительные площади структурно-функциональных зон брыжеечных лимфатических узлов при введении блокатора кальциевых каналов «Нимотоп» и коррекции БАД к пище «Гармония Вита Г» (M±m, %)

Структурно-функциональные зоны	Интактная	Ишемия — реперфузия 7 суток	Ишемия — реперфузия 14 суток	Ишемия — реперфузия + БАД 7 суток	Ишемия — реперфузия + БАД 14 суток
Герминативные центры вторичных лимфоидных узелков	4,45±0,16	5,84±0,14*	3,44±0,11*	5,4±0,23*	3,96±0,2
Мантий вторичных лимфоидных узелков	5,65±0,14	7,58±0,16*	6,69±0,17*	6,6±0,27*	5,79±0,25
Вторичные лимфоидные узелки	10,01±0,6	13,42±0,15*	10,13±0,14	12,0±0,25*	9,75±0,23
Первичные лимфоидные узелки	1,44±0,08	0,7±0,05*	0,95±0,05*	0,77±0,07*	0,66±0,06*
Корковое плато	3,86±0,19	2,47±0,06*	1,56±0,06*	3,75±0,18	3,17±0,15
Паракортикальная зона	26,68±1,24	19,84±1,12*	32,6±2,15	35,64±1,48*	27,29±1,81
Мозговые тяжи	28,9±1,35	28,99±0,66	29,17±1,5	23,37±1,27*	31,77±2,3
Мозговые синусы	21,62±0,92	27,2±1,48*	19,06±0,41	15,86±0,86*	20,44±1,62
Краевой синус	2,57±0,12	3,98±0,14*	3,15±0,11	2,96±0,15	1,72±0,11*
Капсула	4,01±0,12	2,47±0,09*	2,07±0,09*	5,04±0,14*	4,34±0,2
Трабекулы	0,81±0,06	0,92±0,07	1,31±0,08*	0,69±0,06	0,83±0,1
Корковое вещество	41,99±1,83	36,43±0,95	45,24±1,84	52,16±2,12*	40,87±1,87
Мозговое вещество	50,52±1,14	56,19±1,59*	48,23±1,06	39,14±1,07*	52,21±1,96
В-зависимая зона	44,21±2,15	45,58±0,23	41,81±1,95	39,89±1,87	45,35±2,74
Корково/мозговой индекс	0,83±0,08	0,65±0,06	0,94±0,08	1,33±0,09*	0,78±0,08

Здесь и в табл. 2 и 3. * — отличия достоверны в сравнении с интактными животными при $p < 0,05$.

чество дегенерирующих клеток, увеличивается число бокаловидных клеток (на 57,9%), митозов (на 40,8%), макрофагов и нейтрофилов.

Через 7 суток реперфузии при последовательной коррекции блокатором кальциевых каналов и фитопрепаратом «Гармония Вита Г», структурно-функциональная организация брыжеечных лимфатических узлов соответствует промежуточному типу (к/м индекс — 1,33) (см. табл. 1).

Отмечаются структурные признаки активации Т- и В-зависимых иммунных реакций (увеличиваются площади тимусзависимой зоны — на 33,6% и вторичных лимфоидных узелков — на 20%). Транспорт лимфы через брыжеечный лимфатический узел снижен (уменьшается площадь мозговых синусов на 27,1%). Во всех структурно-функциональных зонах брыжеечных лимфатических узлов увеличивается количество незрелых и зрелых форм клеток лимфоидного ряда (см. табл. 2).

Фитосоставляющая и сорбционная компоненты (растительные пищевые волокна), входящие в состав БАД к пище «Гармония Вита Г», способствуют сочетанной стимуляции тканевого массопереноса — по обоим направлениям — в лимфатическое русло и во внешнюю среду организма (в просвет желудочно-кишечного тракта). Стимуляция защитных факторов органов пищеварения реализуется гастропротекторами растительного происхождения, в том числе и тысячелистником обыкновенным, входящим в состав фитопрепарата «Гармония Вита Г», усилива-

ющим продукцию полноценной защитной слизи, восстанавливающим ее структуру, активизирующим регенерацию эпителия и нормализующим микроциркуляцию. [13].

Сорбционная компонента снижает токсическую нагрузку на лимфатический регион тонкой кишки, осуществляет дренаж и детоксикацию очага экзо- и эндоагрессии, что, по мнению Ю.И.Бородина, может быть обозначено как феномен функционального синергизма сорбента и лимфатического региона [8]. По-видимому, следствием данных свойств фитопрепарата и является уменьшение толщины слизистой и мышечной оболочек, высоты ворсинок стенки тонкой кишки (см. табл. 3). При этом, как и в группе с монокоррекцией, отмечается, но более выраженное, увеличение количества бокаловидных клеток (на 82,8%), митозов (на 31,6 %).

Через 14 суток реперфузии в экспериментальной группе с монокоррекцией фармпрепаратом структурно-функциональная организация брыжеечных лимфатических узлов соответствует фрагментированному типу (к/м индекс — 0,94). В структурно-функциональных зонах брыжеечных лимфатических узлов, как и через 7 суток реперфузии, увеличено количество незрелых форм клеток лимфоидного и плазматического рядов, уменьшено — митозов. В стенке тонкой кишки отмечается увеличение глубины крипт (на 24%), индекса крипта/ворсинка (15,8%). Увеличение количества бокаловидных клеток (77,2%) и мито-

Таблица 2

Цитоархитектоника структурно-функциональных зон брыжеечных лимфатических узлов при введении блокатора кальциевых каналов «Нимотоп» и коррекции БАД к пище «Гармония Вита Г» (M±m, %)

Клеточные элементы	Интактные	Ишемия — реперфузия 7 суток	Ишемия — реперфузия 14 суток	Ишемия — реперфузия + БАД 7 суток	Ишемия — реперфузия + БАД 14 суток
Герминативный центр вторичных лимфоидных узлов					
Лимфобласты	6,39±0,12	8,32±0,21*	10,0±0,27*	6,81±0,18	8,75±0,17*
Средние лимфоциты	10,0±0,19	13,37±0,23*	16,49±0,27*	11,07±0,18*	12,72±0,2*
Малые лимфоциты	65,12±0,66	59,11±0,51*	52,46±0,38*	69,24±0,44*	60,69±0,29*
Макрофаги	11,29±0,27	13,86±0,29*	15,94±0,29*	7,55±0,18*	12,25±0,16*
Ретикулярные клетки	5,42±0,2	4,72±0,13*	4,57±0,15*	3,8±0,1*	3,86±0,1*
Митозы	1,78±0,12	0,62±0,11*	0,53±0,1*	1,52±0,07	1,71±0,09
Паракортикальная зона					
Лимфобласты	1,24±0,08	2,12±0,1*	1,88±0,08*	1,46±0,06	1,42±0,07
Средние лимфоциты	4,37±0,11	5,88±0,17*	4,8±0,11	5,27±0,15*	4,29±0,09
Малые лимфоциты	77,45±0,61	80,54±1,89	82,75±1,92*	85,07±1,82*	86,74±0,69*
Макрофаги	11,35±0,29	8,73±0,17*	7,35±0,25*	5,25±0,13*	4,41±0,15*
Ретикулярные клетки	4,94±0,23	2,56±0,1*	2,96±0,09*	2,76±0,07*	0,98±0,08*
Тучные клетки	0,64±0,08	0,16±0,05*	0,25±0,05*	0,19±0,04*	0,16±0,04*
Мозговые тяжи					
Средние лимфоциты	6,65±0,15	17,23±0,31*	13,4±0,19*	10,41±0,21*	14,13±0,21*
Малые лимфоциты	23,22±0,63	23,57±0,65	28,72±0,31*	37,37±0,56*	30,93±0,31*
Плазмобласты	5,12±0,11	10,45±0,29*	8,22±0,19*	7,2±0,14*	8,96±0,17*
Незрелые плазмоциты	11,44±0,51	4,87±0,22*	2,89±0,11*	3,85±0,11*	4,74±0,11*
Зрелые плазмоциты	36,53±0,36	26,96±0,43*	35,58±0,36	32,03±0,32*	30,74±0,5*
Макрофаги	7,87±0,16	11,56±0,36*	7,54±0,2	4,03±0,12*	5,07±0,17*
Ретикулярные клетки	4,53±0,12	4,58±0,18	3,28±0,11*	3,82±0,12*	3,78±0,11*
Митозы	1,64±0,11	0,75±0,12*	0,38±0,06*	1,27±0,06*	1,65±0,09
Мозговые синусы					
Средние лимфоциты	4,45±0,12	4,3±0,21	5,69±0,16*	5,02±0,15*	5,75±0,13*
Малые лимфоциты	31,36±0,35	32,1±0,64	28,74±0,77*	41,62±0,62*	31,48±1,11
Плазмобласты	1,3±0,08	2,4±0,17*	2,24±0,12*	1,7±0,08*	2,03±0,1*
Незрелые плазмоциты	20,82±0,29	10,92±0,43*	9,93±0,23*	10,2±0,24*	16,03±0,2*
Зрелые плазмоциты	32,66±1,24	42,12±0,6*	44,87±0,48*	36,25±1,15	38,07±0,9*
Макрофаги	3,51±0,13	2,53±0,19*	2,29±0,11*	1,32±0,08*	1,68±0,08*
Ретикулярные клетки	5,15±0,34	5,32±0,26	5,86±0,34	3,68±0,11*	4,68±0,14
Тучные клетки	0,76±0,11	0,36±0,12*	0,37±0,08*	0,22±0,05*	0,28±0,06*

Таблица 3

Структура стенки тонкой кишки крыс при введении блокатора кальциевых каналов «Нимотоп» и коррекции БАД к пище «Гармония Вита Г» (M±m, мкм)

Исследованные параметры	Интактные	Ишемия — реперфузия 7 суток	Ишемия — реперфузия 14 суток	Ишемия — реперфузия + БАД 7 суток	Ишемия — реперфузия + БАД 14 суток
Слизистая оболочка	649,5±15,51	894,9±15,6*	674,7±22,92	526,0±13,0*	632,64±29,8
Подслизистая основа	55,97±1,57	61,9±2,7	48,12±2,7	51,5±2,25	51,5±1,68
Мышечная оболочка	148,8±5,64	202,7±8,8*	129,7±6,48	112,79±3,7*	161,33±5,66
Высота ворсинки	603,4±15,41	860,9±17,0*	647,8±23,6	497,4±12,1*	594,1±28,68
Глубина крипты	348,9±17,64	514,4±17,6*	432,7±20,5*	289,3±9,93*	390,12±18,2
Индекс крипта/ворсинка	0,57±0,02	0,6±0,02	0,66±0,02*	0,59±0,02	0,67±0,02*

тически делящихся клеток в кишечных криптах на 55,3% (их численность увеличивается и по сравнению с предыдущим сроком реперфузии), а также макрофагов и нейтрофилов, снижение численности дегенерирующих клеток до показателей интактной группы, может рассматриваться как активация пролиферативных процессов в слизистой оболочке тонкой кишки.

Через 14 суток реперфузии при последовательной коррекции блокатором кальциевых каналов и фитопрепаратом «Гармония Вита Г», структурно-функциональная организация брыжеечных лимфатических узлов, как и у интактной группы, соответствует фрагментированному типу (к/м индекс — 0,78). При этом корково-мозговое соотношение более приближено к значениям интактной группы, чем при монокоррекции (см. табл. 1).

Относительные площади большинства структурных компонентов лимфатических узлов, как и в экспериментальной группе с монокоррекцией, приближены к значениям интактной группы. Цитоархитектоника структурно-функциональных зон лимфатических узлов свидетельствует о сохранении активности процессов пролиферации и бласттрансформации, митотической активности клеток, более выраженном, чем в группе с монокоррекцией.

Морфометрические показатели толщины слоев стенки тонкой кишки более приближены к значениям интактной группы, чем в группе с монокоррекцией (см. табл. 3). Восстанавливаются размеры интерстициальных пространств, просветы кровеносных и лимфатических сосудов.

Увеличение количества бокаловидных клеток и митозов, по сравнению с 7-ми сутками реперфузии, интактной группой и группой с монокоррекцией может свидетельствовать об активации пролиферативных процессов в слизистой оболочке тонкой кишки. По-видимому, все рассматриваемые выше изменения могут быть связаны с действием фитопрепарата, обладающего как свойствами лимфостимулятора, так и стимулятора внешнего дренажа интерстиция, способствующего более эффективной сохранности, морфофункциональной достаточности лимфатического региона тонкой кишки [8, 14, 15] по сравнению с монокоррекцией.

У ложнооперированных животных через 7 суток послеоперационного периода структурно-функциональная организация брыжеечных лимфатических узлов сохраняется (фрагментированный тип, к/м индекс — 0,9). Во всех структурных компонентах брыжеечных лимфатических узлов, по сравнению с интактной группой, увеличивается количество незрелых и зрелых форм клеток лимфоидного и плазматического рядов, а макрофагов уменьшается.

В стенке тонкой кишки на 31,89% уменьшается толщина слизистой оболочки тонкой кишки,

на 31,7% высота кишечных ворсинок и на 28,57% глубины кишечных крипт. Количество бокаловидных клеток увеличивается на 30,27%.

Результаты исследования в группах ложнооперированных животных через 14 суток послеоперационного периода выявили недостоверные отличия в структурной организации брыжеечных лимфатических узлов и структуры стенки тонкой кишки по сравнению с интактными животными. У ложнооперированных животных изменения в структуре лимфатических узлов и кишечной стенки, их цитоархитектоники, по-видимому, обусловлены эндогенной интоксикацией, которая развивается на фоне проведения срединной лапаротомии с выделением мезентериальных артерий и динамикой заживления операционной раны.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании выполненных исследований было выявлено, что через 7 суток абдоминальной ишемии — реперфузии при последовательном применении антагониста кальция «Нимотоп» и фитопрепарата (БАД к пище «Гармония Вита Г») в регионарных лимфатических узлах и стенке тонкой кишки стимулируются лимфопоэтическая и барьерная функции, что на морфологическом уровне выражается: в лимфатических узлах — в увеличении относительных площадей зон, ответственных за Т- и В-звенья иммунного ответа, снижении дренажной функции (уменьшены площади мозговых синусов); в стенке тонкой кишки — в уменьшении толщины слизистой оболочки и высоты ворсинок, увеличении количества бокаловидных клеток и митозов.

Через 14 суток реперфузии последовательная коррекция антагонистом кальция «Нимотоп» и фитопрепаратом (БАД к пище «Гармония Вита Г») в большей степени, по сравнению с монокоррекцией, способствует восстановлению структурных соотношений в брыжеечных лимфатических узлах и стенке тонкой кишки, повышая ее барьерно-защитные свойства.

Таким образом, последовательное применение антагониста кальция и фитопрепарата в реперфузионном периоде абдоминальной ишемии обладает лимфокоррегирующим действием, способствующим восстановлению структурно-функциональной организации лимфатического региона тонкой кишки. Выявленные морфологические преобразования свидетельствуют, что последовательное применение фармако- и фитопрепарата уменьшает степень эндогенной интоксикации организма в постишемическом периоде, способствуя более эффективному восстановлению структурной организации лимфатического региона тонкой кишки в сравнении с монокоррекцией, активируя процессы лимфодетоксикации.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Игнашов А.М., Перлей В.Е., Дундуков В.И., Лотария Э.Л. и др.* Частота стенозирующих поражений сосудов брюшной полости // Вестн. хир.— 2000.— № 5.— С. 16–19.
2. *Логинов А.С., Парфенов А.И.* Болезни кишечника.— М.: Медицина, 2000.— 632 с.
3. *Покровский А.В., Затевахин И.И., Комраков В.Б. и др.* Болезни сосудов.— В кн.: Болезни органов кровообращения.— М.: Медицина, 1997.— С. 686–815.
4. *Казанская Г.М., Волков А.М., Дьяконица Т.М., Жданов Г.П.* Эндотелий микрососудов миокарда в условиях комплексного воздействия гипотермии, ишемии, реперфузии и фармакоологической кардиоopleгии с антагонистами кальция // Цитология.— 2005.— Т. 47, № 1.— С. 5–13.
5. *Trenkwalder P.* Treatment with calcium channel blocker does not increase of fatal and non-fatal cancer in an elderly European population // *Eur. Heart J.*— 1997.— Vol. 18.— Abstr. 363.
6. *Бородин Ю.И., Песин Я.М.* Мозг и жидкие среды. Тканевая жидкость, кровь, спинномозговая жидкость, лимфа.— Новосибирск, 2005.— 184 с.
7. *Бородин Ю.И.* Эндоэкология, лимфология и здоровье // Бюл. СО РАМН.— 1999.— № 2.— С. 5–7.
8. *Бородин Ю.И.* Институт лимфологии и проблемы лимфологии // Бюл. СО РАМН.— 2001.— № 4.— С. 5–11.
9. *Sturniolo R., Sturniolo R., Squadrito F., Altavilla D. et al.* // *Circulatory Shock.*— 1989.— Vol. 28.— P. 267–277.
10. *Казакова Е.С.* Лимфатические узлы и лимфа при нормальной гемодинамике, в реперфузионном периоде абдоминальной ишемии и в условиях коррекции: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Новосибирск, 2004.— 17 с.
11. *Микроскопическая техника: Руководство / Под ред. Д.С.Саркисова, Ю.Л.Перова.*— М.: Медицина, 1996.— 544 с.
12. *Бородин Ю.И.* Анатомо-экспериментальное исследование лимфатических путей и вен в нормальных условиях гемодинамики и при венозном застое: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.— Новосибирск, 1969.— 40 с.
13. *Асташова Т.А., Савицкая И.В.* Использование фитосорбционного комплекса «Лимфосан» в терапевтической практике // Эфферентная терапия.— 1999.— Т. 5, № 3.— С. 63–66.
14. *Асташова Т.А., Казакова Е.С., Морозов С.В., Казаков О.В.* Роль лимфатической системы в регуляции окислительного гомеостаза в норме, при циркуляторных нарушениях и их коррекции // *Вопр. биол., мед. и фармацевтической химии.*— 2006.— № 1.— С. 17–22.
15. *Бородин Ю.И., Сидорова Т.И., Савицкая И.В., Горчаков В.Н. и др.* Комплекс эндоэкологических методов реабилитации в условиях санатория.— Новосибирск: ИПП Манускрипт, 1999.— 50 с.

Поступила в редакцию 26.04.2007 г.
Рецензент А.М.Зайчик.

УДК:612.42:543.85:616—099

РОЛЬ ЛИМФАТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ В МЕХАНИЗМЕ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО ГОМЕОСТАЗА В УСЛОВИЯХ МОДЕЛИ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА И ЕГО КОРРЕКЦИИ

Т.А.Асташова, М.Б.Васильева, В.В.Асташов, С.В.Морозов

ГУ НИИ клинической и экспериментальной лимфологии СО РАМН, Новосибирск, Россия
Новосибирский институт органической химии имени Н.Н.Ворожцова СО РАН, Россия

THE ROLE OF LYMPHATIC SYSTEM IN THE MECHANISM OF OXIDIZING HOMEOSTASIS UNDER CONDITIONS OF ACUTE PANCREATITIS MODEL AND ITS CORRECTION

T.A.Astashova, M.B.Vasil'eva, V.V.Astashov, S.V.Morozov

State Research Institute of clinical and experimental lymphology SD RAMS,
Novosibirsk institute of organic chemistry named after N.N.Vorozhtsov SB RAS, Russia

© Коллектив авторов, 2007 г.

Изучена роль лимфатической системы в поддержании окислительного гомеостаза в нормальных условиях, при моделировании у крыс острого панкреатита алкогольно-ишемического генеза и его коррекции при сочетанном анализе распределения и накопления в центральной лимфе и крови свободных жирных кислот в качестве маркеров развития эндотоксикоза и α -токоферола как маркера активности антиоксидантных систем. В условиях острого панкреатита выявлено развитие окислительного стресса и напряжение механизмов антиоксидантной защиты. Полученные совокупные данные указывают на реализацию сочетанного механизма сброса части лимфы, достоверно модифицированной с позиции уменьшенного содержания реакционноспособных ненасыщенных свободных жирных кислот, и перераспределения α -токоферола в кровеносное русло из центральной лимфы. Функциональная роль лимфатической системы в условиях изучаемой патологии заключается в перераспределении долевых вкладов свободных жирных кислот и α -токоферола, регулирующем процесс окислительного равновесия и компенсирующем развитие эндотоксикоза. Для коррекции острого экспериментального панкреатита выявлена эффективность сочетанного применения препарата октреотид как ингибитора эндокринной и экзокринной секреции поджелудочной железы и ингибитора секреции желудка и БАД к пище «Гармония Вита П» как источника флаволигнанов, пищевых волокон, калия, фосфора, кальция, магния, меди и цинка. В условиях сочетания фармакологической и диетфоновой коррекции выявленная регуляция окислительного гомеостаза достоверно сопровождается активацией антиоксидантной защиты.

The role of lymphatic system in maintenance of oxidizing homeostasis was studied under normal conditions, as well as in a model of acute pancreatitis of alcohol-ischemic origin in rats, along with its treatment. Free fatty acids were investigated as markers of endotoxiosis development with combined analysis of their distribution and accumulation in the central lymph, and blood α -tocopherol was studied as a marker of antioxidant systems activity. The development of oxidizing stress and intensity of mechanisms of antioxidant protection were revealed under conditions of acute pancreatitis. Obtained cumulative data indicate on the presence of a mechanism of partial dump of the central lymph in the blood circulation. The lymph was found to be modified authentically from position of the reduced maintenance of reactionable non-saturated free fatty acids and redistribution of α -tocopherol. The functional role of lymphatic system consists in redistribution of share contributions of free fatty acids and α -tocopherol, adjusting process of oxidizing balance and compensating for endotoxiosis development under studied conditions. The efficiency of combined application of octreotide and nutritional supplement «Harmony Vita P» was revealed for correction of acute experimental pancreatitis. Octreotide was chosen as both inhibitor of endocrine and exocrine pancreas secretions and inhibitor of the stomach secretions. The nutritional supplement «Harmony Vita P» is a source of flavolignans, food fibres, potassium, phosphorus, calcium, magnesium, copper, and zinc. The revealed regulation of the oxidizing homeostasis was accompanied by activation of antioxidant protection under conditions of combined pharmacological and dietetic correction.

ВВЕДЕНИЕ

Процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ), регулируемые про- и антиоксидантным равновесием, являются важнейшим механизмом окислительного гомеостаза. Субстратами ПОЛ выступают ненасыщенные свободные жирные кислоты (СЖК), находящиеся в положении мембранных фосфолипидов. Активация ПОЛ, вызванная нарушением физиологического оптимума, связана с усиленным образованием различными путями жирнокислотных радикалов и, как следствие, формированием мембранных повреждений — перекисных каналов повышенной проницаемости [1, 2].

Наиболее изученным природным биоантиоксидантом считают расположенный в мембранной среде α -токоферол, рассматривая его в качестве универсального регулятора ПОЛ, способного стабилизировать липидный бислой клеточных мембран образованием устойчивых комплексов с остатками полиненасыщенных жирных кислот. Процессы ПОЛ и антиоксидантная активность — динамичная саморегулирующаяся система, направленная на поддержание окислительного гомеостаза. Степень декомпенсированности активации ПОЛ можно рассматривать как переход от нормы к патологии.

Играя важную роль в системе гуморального транспорта, обеспечивая гомеостаз жидкостей, лимфатическая система способствует достижению физиологического оптимума внутренней среды организма [3–5]. Ослабление дренажно-детоксикационной функции лимфатической системы, развитие лимфотоксикоза как этапа эндотоксикоза, вследствие нарушений деятельности микроциркуляторного русла, приводит к накоплению интерстициальной жидкости с высоким содержанием токсичных продуктов, обуславливая повреждение клеточных структур [6]. Нарушение функций лимфообращения, наряду с аутоинтоксикацией, часто является основным патогенетическим механизмом развития необратимых патологических процессов.

Цель работы — выявить роль лимфатической системы в регуляции окислительного гомеостаза в условиях модели острого панкреатита алкогольно-ишемического генеза и его коррекции при сочетанном изучении в биологическом материале процессов ПОЛ с использованием в качестве маркера развития эндотоксикоза СЖК и α -токоферола как маркера активности антиоксидантных систем.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В работе использовали здоровых половозрелых крыс-самцов линии Вистар с исходной мас-

сой тела 200–250 г. Контрольные и опытные животные одного возраста были получены из питомника «Рассвет» г. Томск и содержались в виварии в одинаковых условиях на стандартном рационе. Все эксперименты выполнены в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных», утвержденными приказом Минздрава СССР №577 от 12.08.77 г., с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директиве Европейского Сообщества (86/609/ЕС).

Воспалительный процесс инициировался по оригинальной методике [7], разработанной на основе сочетания алкогольного [8] и последующего ишемического повреждения поджелудочной железы крысы [9]. Животным через интрагастральный зонд вводили 1,8 мл 10% этанола из расчета на 100 г массы тела животного. Через 30 минут под эфирным наркозом выполняли срединную лапаротомию и обнажали поджелудочную железу. Микрохирургической сосудистой клипсой пережимались селезеночная артерия и вена на 60 минут. Затем клипсу снимали и проводили послойное ушивание наглухо брюшной стенки. Развитие панкреатита подтверждали гистологическим методом исследования [7].

Животные были разделены на 5 групп по 10 животных в каждой:

1-я группа (К) — контрольная (интактные животные);

2-я группа — животные с острым экспериментальным панкреатитом;

3-я, 4-я группы — животным в течение 3 суток со дня модельной операции вводили внутривентриально ингибитор эндокринной и экзокринной секреции поджелудочной железы, ингибитор секреции желудка препарат октреотид (РУ №002374/01–2003, изготовитель ЗАО «Фармсинтез», Россия) из расчета 0,15 мкг/сут на 100 г массы тела животного;

4-я группа — животным с первых суток к стандартному рациону питания добавляли БАД к пище «Гармония Вита П» как источник флаволигнанов, пищевых волокон, калия, фосфора, кальция, магния, меди и цинка (Свидетельство Госрегистрации № 77.99.11.3.У.21276.9.04, изготовитель — ООО «НПФ «Гармония ВИТА», Россия) из расчета 10 мг/100 г массы тела животного;

5-я группа — ложнооперированные животные (показано, что изменения в величинах пула СЖК в исследуемых пробах, взятых в этой группе животных недостоверны).

В качестве объектов исследования были выбраны центральная лимфа и периферическая венозная кровь. Материал забирали через 3 и 14 суток с момента модельной операции. Под эфирным наркозом осуществляли прижизненный забор крови из хвостовой вены и центральной лим-

фы из грудного протока по методике, предложенной Ю.И.Бородиным и соавт. [10] и А.В.Кузнецовым [11]. Пробы собирали в охлажденные жидким азотом конические пробирки емкостью 2–3 мл. К пробам добавляли 1 каплю 10^{-5} М раствора 2,6-дитрет-бутил-4-метилфенола в метаноле для предотвращения процессов автоокисления. Кровь центрифугировали в течение 20 минут при 1500 об/мин. Затем с помощью пипетки с переменным объемом собирали сыворотку и плазму крови в пробирки. Все пробы замораживали и хранили при температуре -20°C .

При подготовке к анализу пробы трижды экстрагировали смесью хлороформ-метанол-вода в соотношении 8 : 4 : 3 по объему (3×3 мл), собирали и объединяли хлороформные фракции, затем отгоняли растворитель на ротационном испарителе в вакууме водоструйного насоса при температуре водяной бани 20°C .

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

Идентификацию полученных методом диазотирования метиловых эфиров жирных кислот в пробах выполняли методом хромато-масс-спектрометрии и добавок заведомых образцов. Хромато-масс-спектрометрический анализ проводили на газовом хроматографе HP-6890A с капиллярной колонкой HP-5MC и масс-селективным детектором HP-5972A, снабженным библиотекой масс-спектров «NIST CSD» (62000 соединений) и системой обработки данных ChemStation фирмы «Хьюлетт Паккард», температуру колонки программировали от 40°C до 300°C при скорости нагрева 10°C в минуту, температура узла ввода пробы — 280°C .

Анализ α -токоферола в лимфе и крови (сыворотка и плазма) выполняли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на хроматографе «Милихром А-02», снабженном стальной колонкой, заполненной обращено-фазовым сорбентом Prontosil (5 мкм). Скорость элюирования 100 мкл/мин, детектирование при длине волны 292 нм, подвижная фаза — ацетонитрил — вода (99 : 1).

Статистическая и математическая обработка данных проводилась с помощью методов вариационной статистики с применением метода дисперсионного анализа. Вероятность различий между группами данных считалась достоверной при значениях $p < 0,05$.

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

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Увеличение пула СЖК и особенно их ненасыщенных представителей, изменение профилей накопления и распределения СЖК в биологическом материале по сравнению с контрольными образцами может служить указанием на усиление окислительных процессов и, как следствие, нарушение окислительного гомеостаза [12, 13].

Долевые вклады насыщенных и способных выступать субстратами ПОЛ ненасыщенных СЖК, формирующих профили пула СЖК, могут быть охарактеризованы такой величиной, как индекс насыщенности In, определяемым отношением суммарного пула насыщенных СЖК к суммарному пулу ненасыщенных СЖК. Следовательно, уменьшение величины индекса насыщенности в динамике эксперимента служит указанием на возрастание доли ненасыщенных СЖК и, следовательно, активацию процесса ПОЛ.

В настоящем исследовании в качестве основных достоверно определены следующие представители СЖК: насыщенные кислоты (миристиновая, пальмитиновая, стеариновая и арахиновая); ненасыщенные кислоты (пальмитоолеиновая, олеиновая, линолевая и арахидоновая). Выявлено накопление и распределение СЖК во всех объектах исследования в динамике выполненных экспериментов. Показано, что суммарное содержание фракции СЖК в пробах составляет от 42,3% до 71,8%. Изменение величины пула СЖК в динамике эксперимента определяли по разнице суммы СЖК в условиях модели и нормальных условиях.

О развитии эндотоксикоза позволяет судить представленные в табл. 1 данные о накоплении общего пула СЖК и совокупного вклада ненасыщенных СЖК в центральной лимфе и крови в динамике острого экспериментального панкреатита, его фармакологической и диетфоновой коррекции.

Для выбранных объектов исследования показано достоверное увеличение пула СЖК, где основной вклад принадлежит способным выступать субстратами ПОЛ ненасыщенным кислотам, максимально выраженное к 3-м суткам эксперимента. Полученные данные указывают на развитие патологической активации ПОЛ и, как следствие, развитие токсиколимфии как этапа эндотоксикоза. Наибольшее накопление СЖК выявлено для проб группы острого панкреатита, наименьшее — для проб группы сочетанной коррекции.

К 14-м суткам эксперимента отмечена тенденция к ослаблению активации ПОЛ: выявлено достоверное уменьшение пула СЖК по сравнению с периодом 3 суток с пропорциональным

Таблица 1

Накопление общего пула СЖК и совокупного вклада ненасыщенных СЖК в условиях острого экспериментального панкреатита и его фармакологической и диетфоновой коррекции с использованием октреотида и БАД к пище «Гармония Вита П» (M±m), (%)

Объект исследования	Динамика эксперимента	Центральная лимфа		Кровь	
		ΔСЖК	ΔСЖК _{ненас}	ΔСЖК	ΔСЖК _{ненас}
Острый панкреатит	3 суток	18,67±0,44*	16,23±0,19*	16,06±0,24*	12,28±0,51*
	14 суток	11,48±0,23*	10,27±0,31*	12,14±0,37*	9,18±0,32*
Острый панкреатит + октреотид	3 суток	15,24±0,32*	13,21±0,27* **	9,62±0,41* **	7,31±0,24* **
	14 суток	6,59±0,26* **	4,47±0,22* **	6,88±0,34* **	4,99±0,32* **
Острый панкреатит + октреотид + БАД	3 суток	14,42±0,18* **	11,62±0,14* **	4,85±0,28* **	3,48±0,24* **
	14 суток	3,35±0,37* **	1,34±0,31* **	0,71±0,29* **	0,42±0,21* **

Примечания: ΔСЖК = ΣСЖК в условиях эксперимента – ΣСЖК контроль — накопление общего пула СЖК;

ΣСЖК_{ненасыщенных} = ΣСЖК_{ненасыщенных} в условиях эксперимента – ΣСЖК_{ненасыщенных} контроль — накопление ненасыщенных СЖК; * — отличия достоверны в сравнении с интактными животными при $p \leq 0,05$; ** — отличия достоверны при сравнении с группой острого панкреатита при $p \leq 0,05$.

уменьшением вклада реакционноспособных ненасыщенных кислот. При этом для группы сочетанной коррекции показано восстановление значений величин СЖК вплоть до показателей нормы для проб крови (см. табл. 1).

Накопление и соотношение долевых вкладов насыщенных и ненасыщенных СЖК (I_n) в норме, в условиях острого экспериментального панкреатита, его фармакологической и диетфоновой коррекции в динамике эксперимента представлены в табл. 2.

сыщенных СЖК лимфы в кровеносное русло. Действительно, в пробах центральной лимфы к 3-м суткам эксперимента выявлено возрастание совокупного вклада реакционноспособных ненасыщенных кислот при незначительном увеличении доли насыщенных СЖК, что наиболее выражено в группе с острым панкреатитом. Такая ситуация указывает на возможную биотрансформацию пула СЖК в лимфатической системе, способствующую нормализации окислительного гомеостаза в условиях эксперимента.

Таблица 2

Накопление и соотношение долевых вкладов насыщенных и ненасыщенных СЖК в норме, в условиях острого экспериментального панкреатита и его фармакологической и диетфоновой коррекции с использованием октреотида и БАД к пище «Гармония Вита П» (M±m), (%)

Объект исследования	СЖК	Интактные животные	Острый панкреатит		Острый панкреатит + октреотид		Острый панкреатит + октреотид + БАД	
			3 суток	14 суток	3 суток	14 суток	3 суток	14 суток
Центральная лимфа	ΣСЖК _{насыщ}	11,86±0,38	14,30±0,21*	13,07±0,26	13,89±0,19*	13,98±0,22*	14,66±0,14*	13,87±0,21*
	ΣСЖК _{ненас}	41,28±0,31	57,51±0,42*	51,55±0,63*	54,49±0,45* **	45,75±0,19* **	52,90±0,63* **	42,62±0,37* **
	I_n	0,29	0,25	0,25	0,26	0,31	0,28	0,33
Кровь	ΣСЖК _{насыщ}	10,86±0,21	14,64±0,18*	13,82±0,24*	13,17±0,41* **	12,75±0,55*	12,23±0,09* **	11,15±0,23**
	ΣСЖК _{ненас}	31,44±0,31	43,72±0,29*	40,62±0,33*	38,75±0,24* **	36,43±0,21* **	34,92±0,26* **	31,86±0,18**
	I_n	0,35	0,33	0,34	0,34	0,35	0,35	0,35

Примечания: $I_n = \Sigma СЖК_{насыщенных} / \Sigma СЖК_{ненасыщенных}$; * — отличия достоверны в сравнении с интактными животными при $p \leq 0,05$; ** — отличия достоверны при сравнении с группой острого панкреатита без коррекции при $p \leq 0,05$.

При анализе полученных результатов обращает на себя внимание близкое к постоянству значение величины I_n для проб крови, как для изучаемых групп животных, так и для разных сроков эксперимента в отличие от показателей I_n для проб центральной лимфы. Такое постоянство долевых вкладов кислот в пробах крови может обуславливаться реализацией механизма сброса части модифицированной с позиции обогащения вкладом неспособных к перекисидации на-

Для группы сочетанной коррекции выявлена наиболее сглаженная картина различий соотношения долевых вкладов кислот, способных охарактеризовать нарушения окислительного гомеостаза в условиях патологии, по сравнению с нормальными условиями (см. табл. 2). Более того, применение для диетфоновой коррекции растительного комплекса «Гармония Вита П» с установленным антиоксидантным потенциалом способствует наибольшему превышению нормы ве-

Таблица 3

Распределение α -токоферола в центральной лимфе и периферической крови крыс в норме, в условиях острого экспериментального панкреатита и его фармакологической и диетфоновой коррекции с использованием октреотида и БАД к пище «Гармония Вита П» ($M \pm m$), (%)

Объект исследования	Интактные животные	Острый панкреатит		Острый панкреатит + октреотид		Острый панкреатит + октреотид + БАД	
		3 суток	14 суток	3 суток	14 суток	3 суток	14 суток
Центральная лимфа	9,67±0,54	3,27±0,31*	6,65±0,47*	4,63±0,24*	8,13±0,31**	4,84±0,49*	9,27±0,22**
Кровь	6,05±0,59	6,27±0,24	6,35±0,42	6,25±0,48	6,21±0,32	6,25±0,22	6,35±0,31
Соотношение содержания α -токоферола в лимфе и крови	1,60	0,52	1,05	0,74	1,31	0,77	1,46

Примечания: * — отличия достоверны в сравнении с интактными животными при $p \leq 0,05$; ** — отличия достоверны при сравнении с группой острого панкреатита без коррекции $p \leq 0,05$.

личины индекса насыщенности для проб центральной лимфы к 14-м суткам эксперимента.

Таким образом, в пробах центральной лимфы и крови в динамике эксперимента установлены существенные различия в величинах накопления общего пула СЖК и в перераспределении долевых вкладов кислот, образующих профили СЖК, позволяющие судить о степени выраженности патологической активации ПОЛ.

Активность антиоксидантной системы оценивалась на основании анализа полученных в работе и представленных в табл. 3 данных о содержании α -токоферола в изучаемом экспериментальном материале. Факт существенного (в 1,6 раза) превышения его содержания в центральной лимфе по сравнению с таковым в крови в нормальных условиях согласуется с данными J. Wernger и соавт. [8] и может быть связано с непосредственным всасыванием α -токоферола из кишечника в лимфатические сосуды.

При переходе к группе острого панкреатита к 3-м суткам эксперимента выявлено обращение указанного соотношения: концентрация α -токоферола в крови в 1,9 раз выше, чем в центральной лимфе, оставаясь при этом лишь на 3,6% выше нормы. К 14-м суткам содержание α -токоферола в центральной лимфе вновь превышает таковое в крови, но в 1,05 раза. Аналогичная тенденция выявлена и для групп фармакологической и сочетанной коррекции: показано обращение изучаемого соотношения содержания α -токоферола в ранний срок эксперимента и отмечена тенденция его восстановления в более поздний срок. При этом наибольшее приближение распределения α -токоферола к показателю нормы получено для группы соче-

танной коррекции с использованием в качестве диетфона фитокомплекса «Гармония Вита П»: концентрация α -токоферола в центральной лимфе в 1,5 раз выше, чем в крови (см. табл. 3).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при моделировании острого панкреатита алкогольно-ишемического генеза выявлено развитие окислительного стресса и напряжение механизмов антиоксидантной защиты. Полученные совокупные данные указывают на реализацию сочетанного механизма сброса части лимфы, достоверно модифицированной с позиции уменьшенного содержания реакционноспособных ненасыщенных СЖК, и перераспределения α -токоферола в кровеносное русло из центральной лимфы. Функциональная роль лимфатической системы в условиях изучаемой патологии заключается в перераспределении долевых вкладов СЖК и α -токоферола, регулирующем процесс окислительного равновесия и компенсирующем развитие эндотоксикоза.

Для коррекции острого экспериментального панкреатита выявлена эффективность применения препарата октреотид как ингибитора эндокринной и экзокринной секреции поджелудочной железы и ингибитора секреции желудка и БАД к пище «Гармония Вита П» как источника флаволигнанов, пищевых волокон, калия, фосфора, кальция, магния, меди и цинка. В условиях сочетания фармакологической и диетфоновой коррекции выявленная регуляция окислительного гомеостаза достоверно сопровождается активацией антиоксидантной защиты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Биленко М.В. Ишемические и реперфузионные повреждения органов. — М.: Медицина, 1989. — 368 с.
2. Барабой В.А., Брехман И.И., Гологин В.Г. и др. Перекисное окисление и стресс. — СПб., 1992. — 148 с.
3. Банин В.В. Механизмы обмена внутренней среды. — РГМУ, 2000. — 272 с.
4. Бородин Ю.И. Мозг и жидкие среды. Тканевая жидкость, кровь, спинномозговая жидкость, лимфа. — Новосибирск, 2005. — С. 149–155.

5. Левин Ю.М. Лечение, оздоровление, профилактика в условиях кризиса экологии организма.— М., 1998.— 231 с.
6. Буянов В.М., Алексеев А.А. Лимфология эндотоксикоза.— М.: Медицина, 1990.— 272 с.
7. Васильева М.Б., Асташова В.В., Ларионов П.М. Морфофункциональная организация регионарных лимфоузлов при остром экспериментальном панкреатите // Вестн. НГУ.— 2005.— Т. 3, вып. 4.— С. 60–65.
8. Werner J., Dammrich T., Hackert T. et al. The duration of alcohol abuse in rats correlates with changes of pancreatic microcirculation // Pancreatology.— 2002.— № 2.— P. 217–261.
9. Fujimoto K., Hosotani R., Wada M. et al. Ischemia-reperfusion injury on the pancreas in rats: identification of acinar cell apoptosis // J. surg. Res.— 1997.— Vol. 71, № 2.— P. 127–136.
10. Бородин Ю.И., Асташов В.В., Голубева И.А. и др. Исследование крови и лимфы при экспериментальной ишемии миокарда и артериальной гипертензии // Бюл. exper. биол.— 1992.— Т. 100, № 6.— С. 349–352.
11. Кузнецов А.В. Новый способ забора лимфы у животных // Бюл. exper. биол.— 1992.— Т. 116, № 9.— С. 329–331.
12. Асташова Т.А., Юрова Е.Г., Морозов С.В. Роль лимфатической системы в механизме окислительного гомеостаза при экспериментальном хроническом гепатите и его коррекции // Эфферентная терапия.— 2005.— Т. 11, № 4.— С. 33–38.
13. Асташова Т.А., Казакова Е.С., Морозов С.В., Казаков О.В. Роль лимфатической системы в регуляции окислительного гомеостаза в норме, при циркуляторных нарушениях и их коррекции // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии.— 2006.— № 1.— С. 17–22.

Поступила в редакцию 14.05.2007 г.
Рецензент Н.А.Беляков.

УДК 615.849.19

РОЛЬ ЛАЗЕРОТЕРАПИИ В КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ УРОДИНАМИКИ И МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ У ЖЕНЩИН ХРОНИЧЕСКИМ ЦИСТИТОМ

Б.А.Неймарк

Алтайский Государственный медицинский университет, г. Барнаул, Россия

LASER AS A THERAPY METHOD FOR URODYNAMIC AND MICROCIRCULATION DISTURBANCES IN WOMEN WITH CHRONIC CYSTITIS

B.A. Neimark

Altai state medical university, Barnaul, Russia

© Б.А.Неймарк, 2007 г.

В статье представлены результаты исследования 88 женщин с хроническим циститом. Выявлено, что нарушения уродинамики нижних мочевыводящих путей, микроциркуляции в слизистой оболочке мочевого пузыря и наличие бактериальной флоры в моче и в биоптате слизистой оболочки мочевого пузыря являются критериями хронического течения воспалительного процесса в мочевом пузыре. В результате исследования разработан дифференцированный подход к применению в лечении различных методик низкоинтенсивного лазерного излучения в зависимости от выраженности исходных изменений и доказана их эффективность.

The article shows the results of examination of 88 women with chronic cystitis. It was revealed that urodynamic disorders of low urinary tract, violation of microcirculation in the urinary bladder mucosae and the presence of bacterial flora in urina and biopsy samples are criteria of chronic course of the inflammatory process in the bladder. As a result, the different approach to the application of various techniques of low intensity laser irradiation in the treatment was developed depending on the initial changes, and the efficiency of the method was proved.

ВВЕДЕНИЕ

Хронический цистит у женщин является весьма распространённым заболеванием [1]. Он характеризуется длительным и упорным течением, часто даёт рецидивы [2]. Возникновению и развитию процесса в мочевом пузыре во многом способствуют нарушения уродинамики нижних мочевых путей [3], микроциркуляции в слизистой оболочке мочевого пузыря [4] и наличие бактерий [5, 6]. Проводимая антибактериальная терапия у больных с хроническим циститом нередко не оказывает стойкого терапевтического воздействия и поэтому оправданы поиски альтернативных методов лечения. В настоящее время установлена высокая эффективность низкоинтенсивной лазеротерапии в лечении хронических воспалительных заболеваний мочеполовой системы [7, 8], в то же время влияние лазеротерапии на основные патогенетические нарушения у женщин с хроническим циститом изучены недостаточно.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами обследовано 88 женщин с хроническим циститом в возрасте от 20 до 60 лет. обследо-

вание пациенток выполнялось до и через 1 месяц после лечения. Оно включало в себя оценку клинической симптоматики, цистоскопию с забором биоптата слизистой оболочки мочевого пузыря, урофлоуметрию, проводимую на установке «Рельеф-01».

Определялись следующие показатели: t — время мочеиспускания, Q_{\max} — максимальная объёмная скорость потока мочи, V_p — объём выделенной мочи, tQ_{\max} — время достижения максимального потока мочи, $Q_{\text{сред}}$ — средняя объёмная скорость потока мочи.

Для оценки микроциркуляции в стенке мочевого пузыря применялась лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ) на установке ЛАКК-01. Оценивались следующие показатели:

ПМ — показатель микроциркуляции. Он характеризует поток эритроцитов в единицу времени через единицу объёма ткани. Измеряется в перфузионных единицах (перф. ед.).

СК₀ — средне-квадратическое отклонение. Отражает колебания эритроцитов, характеризует временную изменчивость микроциркуляции.

K_v — коэффициент вариации, отражает соотношение между перфузией ткани и величиной ее изменчивости.

ИЭМ — индекс эффективности микроциркуляции, характеризующий взаимоотношения между колебаниями кровотока в разных областях частотного спектра.

Кроме того, проводилось бактериологическое исследование мочи и биоптата слизистой оболочки мочевого пузыря с установлением вида возбудителя, количественной его оценки и определение его чувствительности к антибактериальным препаратам.

Все пациентки были разделены на 4 группы.

1-я группа (контрольная) — 27 женщин, получавших традиционную консервативную терапию, которая включала в себя антибактериальную терапию, спазмолитики, инстилляции в мочевой пузырь антибактериальных препаратов.

2-я группа — 18 женщин, у которых курс традиционной терапии был дополнен чрескожной лазеротерапией.

3-я группа — 24 женщины, которым курс традиционной терапии был дополнен внутрисполостной лазеротерапией.

4-я группа — 19 женщин, которым курс традиционной терапии был дополнен сочетанной (чрескожной и внутрисполостной) лазеротерапией.

Сочетанная методика лазеротерапии включала в себя оба метода (чрескожный и внутрисполостной). Курс — 10 сеансов по 10 минут каждый.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При обследовании пациенток, страдающих хроническим циститом, выявлено наличие характерных клинических проявлений, выражающихся в наличии учащенного и болезненного мочеиспускания, боли в надлобковой области, ургентного мочеиспускания. Нарушения уродинамики выражались в снижении эффективного объема мочевого пузыря и минимальной объемной скорости потока мочи (табл. 1).

Отмечалось нарушение микроциркуляции в стенке мочевого пузыря; показатель микроциркуляции был снижен, а коэффициент вариации был увеличен (табл. 2), что указывало на нарушение перфузии и вазомоторной активности микрососудов.

При бактериологическом исследовании мочи и биоптата мочевого пузыря обнаружено, что у 85% пациенток имелось несовпадение микрофлоры мочи и биоптата. Среди грамотрицатель-

Таблица 1

Показатели урофлоуметрии до начала лечения ($M \pm m$)

Показатели	Норма	Исходный уровень	p
tc	9,77±0,66	21,66±0,88	<0,001
tQmax	3,66±0,52	6,11±0,76	<0,05
Qmaxc	22,91±2,18	17,14±1,1	<0,05
Qсред, мл/с	14,68±1,09	10,68±1,28	<0,05
V, мл	138,11±11,83	198,88±12,66	<0,05

Таблица 2

Показатели микроциркуляции в стенке мочевого пузыря до начала лечения ($M \pm m$)

Показатели	Контрольная группа	До лечения	pконтр.
ПМ, перф.ед.	28,5±0,8	25,27±0,81	<0,05
СКО, перф.ед.	7,31±0,28	7,06±0,32	<0,5
Kv, %	25,6±0,58	27,98±0,58	<0,01
ИЭМ	1,36±0,1	1,43±0,08	>0,05

Для проведения лазеротерапии нами использовался ЛТА «Мустанг 2000». Чрескожная лазеротерапия проводилась на область мочевого пузыря (2 мин), паховых лимфоузлов (2 мин). Средняя мощность излучения 0,14 мВт, относительная доза лазерного воздействия — 0,05 Дж/см². Курс лечения 10 сеансов по 6 минут.

Внутрисполостная лазеротерапия выполнялась через уретральную насадку У-1. Суммарное время воздействия за 1 сеанс — 10 минут. Курс лечения 10 процедур. Относительная доза лазерного воздействия 6 Дж/см². Выходная мощность 10 мВт.

ной микрофлоры ведущее место занимала кишечная палочка в моче и в биоптате. Нередко обнаруживались двукомпонентные ассоциации микроорганизмов, в частности энтерококк — дифтерид или стафилококк — энтерококк.

У больных 1-й группы проведение традиционной терапии улучшило субъективное состояние лишь у 40% женщин. Несмотря на увеличение уродинамических показателей эффективного объема мочевого пузыря, максимальной и средней объемной скорости потока мочи, у 30% пациенток нарушения уродинамики сохранялись.

Показатель микроциркуляции увеличился и достиг контрольной величины, что указывало на улучшение перфузии в слизистой оболочке мочевого пузыря. При бактериологическом исследовании отмечалось уменьшение абсолютного числа штаммов и значительное снижение числа ассоциаций микроорганизмов. Возможно, что под влиянием традиционной антибактериальной терапии бактерии семейства *Enterobacteriaceae* переходят из мочи в слизистую оболочку мочевого пузыря, тем самым, поддерживая хроническое воспаление. Также в моче отмечалось относительное увеличение *Staphylococcus spp.*, возможно, коагулазонегативный стафилококк также играет важную роль в поддержании хронического воспаления в мочевом пузыре. 82,14% выявленных микроорганизмов после лечения имели концентрацию $< 10^2$ КОЕ/мл. Показатель стерильности, представляющий собой разницу значений до и после лечения, в моче имел нулевую величину, а в биоптате он был довольно низок и не превышал +3,70.

Следовательно, существующая схема традиционной консервативной терапии не оказывала достаточного бактерицидного действия.

Проведение консервативной терапии, дополненной применением наконечной лазеротерапии (2-я группа), способствовало повышению числа женщин, отмечающих субъективное улучшение через месяц после лечения до 75%. Также у больных 2-й группы после лечения достоверно увеличивались (практически в 2 раза) все показатели уродинамики. Значительно улучшалась микроциркуляция в слизистой оболочке мочевого пузыря: показатель микроциркуляции достиг контрольной величины.

Кроме того, применение чрескожной лазеротерапии приводило к снижению абсолютного количества штаммов (как грамположительных, так и грамотрицательных микроорганизмов) в моче и к абсолютному исчезновению ассоциаций микроорганизмов в биоптате. Однако, на этом фоне, грамположительные микроорганизмы мочи сохраняли способность к образованию ассоциаций. В биоптате после лечения увеличивалась доля содержания *Staphylococcus spp.* до 60%. Видимо, коагулазонегативный стафилококк наиболее устойчив к воздействию наконечной лазеротерапии. 71,43% обнаруженных штаммов имели концентрацию $< 10^2$ КОЕ/мл. Наиболее высокий показатель стерильности отмечался в биоптате — +61,61, хотя и в моче он также был довольно высок — +55,56.

Следовательно, консервативная терапия и применение наконечного лазера обеспечивали более заметное улучшение уродинамики, микроциркуляции и высокую степень стерильности мочи и биоптата после лечения.

После проведения лечения дополненного внутриполостной лазеротерапией более 85% женщин 3-й группы отмечали значительное субъективное улучшение. Так же отмечалось достоверное улучшение уродинамических показателей: увеличивался эффективный объем мочевого пузыря, максимальная объемная скорость потока мочи. Средняя объемная скорость потока мочи возросла почти в 2 раза. Кроме того, под влиянием проведенного лечения показатель микроциркуляции увеличивался в 1,2 раза, что свидетельствовало об усилении перфузии в слизистой оболочке мочевого пузыря.

Применение внутриполостной лазеротерапии обеспечивало высокую степень стерильности мочи после лечения. 46% больных после лечения имели стерильные посева. Помимо того, что после лечения резко снижалось абсолютное количество штаммов грамположительной микрофлоры, так же она теряла способность к образованию ассоциаций. Грамотрицательная же микрофлора полностью элиминировалась из мочи и биоптата.

Следовательно, применение в комплексном лечении женщин с хроническим циститом трансуретральной лазеротерапии способствовало нормализации нарушений уродинамики и микроциркуляции, полной элиминации грамотрицательных микроорганизмов из мочи и слизистой оболочки мочевого пузыря.

Применение в лечении хронического цистита комплексной консервативной терапии, дополненной сочетанным воздействием лазера (чрескожным и внутриполостным) привело к улучшению состояния у 90% пациенток. Достоверно улучшались показатели уродинамики и при этом они достигли нормальных величин. Также отмечалось улучшение и нормализация показателей микроциркуляции.

Кроме того, сочетанное применение лазерного излучения лишало микроорганизмы способности образовывать ассоциации, а также способствовало полной элиминации грамотрицательной микрофлоры. Все грамположительные микроорганизмы, выявленные после лечения, имели концентрацию 10^2 , что, возможно, являлось показателем заноса, а не истинной концентрацией.

Таким образом, консервативная терапия у женщин с хроническим циститом, дополненная лазеротерапией мочевого пузыря, способствовала исчезновению симптомов заболевания, устраняла уродинамические и микроциркуляторные нарушения. При этом наибольший лечебный эффект отмечен при сочетанном использовании внутрипузырного и чрескожного лазерного воздействия. У больных этой группы удалось не только ликвидировать клинические проявления заболевания, но и восстановить уро-

динамику и микроциркуляцию в мочевом пузыре, а также добиться максимального очищения мочи и ткани мочевого пузыря от возбудителей.

ВЫВОДЫ

1. Для оценки патогенетических аспектов развития хронического цистита целесообразно использование в комплексном обследовании урофлоуметрию, оценку микроциркуляции слизистой оболочки мочевого пузыря и бактериологическое исследование мочи и биоптатов мочевого пузыря.

2. Чрескожная лазеротерапия в комплексе с традиционным антибактериальным лечением оказывает лечебное действие при выраженных

нарушениях уродинамики и микроциркуляции и невысоком уровне обсеменения мочи и стенки мочевого пузыря.

3. Внутриполостная лазеротерапия эффективна у пациентов с преобладающими нарушениями уродинамики и незначительными микроциркуляторными нарушениями, а также при наличии в моче грамотрицательной микрофлоры.

4. Сочетанное применение чрескожной и внутривезикулярной лазеротерапии показано при часто рецидивирующем цистите, когда имеются выраженные нарушения уродинамики и микроциркуляции, а из мочи высевается *Staphylococcus spp.* и имеется выраженная микробная инвазия возбудителя в ассоциациях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лоран О.Б. Хронический цистит у женщин // Врач.— 1996.— № 8.— С. 6–9.
2. Chew L.D., Fihn S.D. Recurrent cystitis // West J. Med.— 1999.— Vol. 170, № 5.— P. 7.
3. Вишневский Е.Л., Пушкарь Д.Ю., Лоран О.Б. и др. Урофлоуметрия.— М., 2004.— 220 с.
4. Неймарк Б.А. Лечение стойкой дизурии у женщин // Урология.— 2003.— № 3.— С. 16–20.
5. Дервянко П.И. Антибактериальная терапия острого цистита // Concillium Medicum.— 2000.— Т. 2, № 4.— С. 152–155.
6. Забиров К.И. Восходящая инфекция мочевых путей и почек у женщин: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук.— М., 1997.— 34 с.
7. Москвин С.В., Муфегед М.Л., Буйлин В.А. и др. Лазерная терапия заболеваний мочеполовой сферы.— М.: Триада, 2004.— 152 с.
8. Неймарк Б.А., Ефремов А.В., Исаенко В.И. Предоперационная лазеротерапия в лечении больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы // Клин. геронтология.— 2004.— № 1.— С. 35–37.

Поступила в редакцию 30.05.2006 г.
Рецензент А.К.Гуревич.

ИСТОРИЯ

УДК 388

К 125-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ АКАДЕМИКА Л.А.ОРБЕЛИ

А.М.Зайчик, Г.М.Рощина

© А.М.Зайчик, Г.М.Рощина, 2007 г.



Академик Леон Абгарович Орбели принадлежит к блестящей плеяде биологов, создавших славу отечественной науке. Л.А.Орбели родился 25 июня по старому, 7 июля по новому стилю 1882 года в Армении, в потомственной семье истинных интеллигентов. Отец Леона Абгаровича — Абгар Иосифович — окончил юридический факультет Петербургского университета, работал мировым судьей в Ереване, затем прокурором в Кутаиси. Мать — Варвара Моисеевна Аргутинская происходила из знаменитого княжеского рода Аргутинских — Долгоруких, окончила женскую гимназию в Тбилиси. У них родились три сына. Старший сын Рубен окончил юридический факультет Петербургского университета. Однако впоследствии он стал одним из основоположников и крупным специалистом в области русской подводной археологии. Средний — Леон стал выдающимся ученым-физиологом, учеником, соратником и последователем И.П.Павлова, младший — Иосиф — известным востоковедом, академиком, директором Ленинградского Эрмитажа, первым президентом АН АССР.

Отец братьев Орбели готовил сыновей к ученой карьере с гимназических лет. В 1899 г. Леон Орбели с золотой медалью окончил Тифлисскую гимназию и поступил в Военно-медицинскую академию (ВМА). Уже с первого курса Л.А.Орбели начал заниматься гистологией в лаборатории профессора М.Д.Лавдовского и зоологией в лаборатории профессора Н.А.Холодковского.

Особую страницу в биографии Л.А.Орбели занимают взаимоотношения с И.П.Павловым. На-

стоящее знакомство с И.П.Павловым началось на 2-м курсе. Физиология быстро заслонила гистологию и зоологию. На одной из лекций Л.А.Орбели не получил ответа на заданный вопрос и И.П.Павлов пригласил его зайти в лабораторию института экспериментальной медицины (ИЭМ) и самому в эксперименте получить ответ. С третьего курса три дня в неделю, включая воскресенье, Л.А.Орбели занимался наукой в ИЭМ, а остальные дни проводил в ВМА, посещал лекции. В 1903 г. за исследование под названием «Сравнение работы пепсиновых желез до и после перерезки блуждающих нервов», выполненное на базе ИЭМ, слушатель ВМА Л.А.Орбели был награжден золотой медалью и премией в 100 рублей (годовая плата за обучение) от военного министра. Результаты исследования были доложены на заседании Общества русских врачей и опубликованы в «Архиве биологических наук».

В 1904 г. по окончании с отличием ВМА Л.А.Орбели работал врачом в Николаевском военном госпитале в Кронштадте. В 1907 г. он оставил службу на флоте и целиком посвятил себя научной работе в Физиологическом отделе ИЭМ. В 1908 г. Л.А.Орбели защитил докторскую диссертацию на тему: «Условные рефлексы с глаза у собаки» и в 1909 г. был на 2 года командирован в лучшие физиологические лаборатории Европы. И.П.Павлов дал блестящую характеристику научной деятельности Л.А.Орбели и рекомендательные письма к Эвальду Герингу — специалисту по сенсорной физиологии (Лейпциг) и Джону Ньюпорту Ленгли — крупнейшему спе-

циалисту в области вегетативной нервной системы (Кембридж).

Согласно концепции Ленгли, все нервы, направляющиеся из головного и спинного мозга к рабочим органам, могут быть разделены на две группы: соматические и автономные. Соматические нервы управляют скелетной мускулатурой, т.е. произвольными движениями, автономные — вегетативными функциями. Л.А.Орбели считал, что в одном пункте это учение нуждается в пересмотре. В частности, Ленгли полагал, что автономная нервная система не имеет никакого отношения к скелетным мышцам, за исключением сосудов мышц. Это утверждение представлялось Л.А.Орбели сомнительным. Он исходил из взгляда И.П.Павлова, согласно которому в организме существуют особые нервы, тонко регулирующие обменные процессы в органах. Такие трофические нервы должны быть и у скелетных мышц.

По возвращении в Петербург подтвердить свою гипотезу Л.А.Орбели поручил своему любимому ученику А.Г.Гинецинскому. В итоге было доказано влияние симпатического нерва на скелетную мышцу (раздражение преганглионарных симпатических волокон увеличивает амплитуду сокращений утомленной икроножной мышцы лягушки). Это открытие вошло в физиологию под названием «феномен Орбели — Гинецинского».

После возвращения в Петербург Л.А.Орбели целиком посвятил себя научно-преподавательской деятельности. В 1911 г. он официально стал помощником И.П.Павлова по физиологическому отделу ИЭМ и был избран сначала приват-доцентом, а через два года — доцентом кафедры физиологии ВМА. С 1913 г. он преподавал и был профессором на высших женских курсах. В 1917 г. он был избран членом совета ИЭМ, членом организационного комитета 1-го Всесоюзного съезда физиологов в Петрограде, членом правления и секретарем Общества русских физиологов им. И.М.Сеченова, главой комитета И.П.Павлова, членом редколлегии Физиологического журнала.

В разные годы он был профессором Сельскохозяйственного, Химико-фармацевтического институтов в Ленинграде и Юрьевского университета, заведовал кафедрами физиологии в 1-м Медицинском институте (1920—1931), физиологии и патологии высшей нервной деятельности в Ленинградском ГИДУВе (1949—1951), в ВМА (1925—1950), занимал посты заведующего Физиологическим отделением, заместителя директора по научной части научного института им. П.Ф.Лесгафта, заведующего кафедрой физиологии (в течение 8 лет) и проректора по учебной работе Института физического образования им. П.Ф.Лесгафта. С 1933 г. руководил отделом эволюционной физиологии и специальной физиологии ВИЭМа.

Открытие феномена Орбели — Гинецинского послужило началом специального направления в физиологии и привело к большой серии исследований, которые дали возможность глубже понять физиологический механизм действия симпатической нервной системы на мышцы.

На основании всех выполненных в этом направлении работ Л.А.Орбели построил свою, ставшую классической, теорию универсальной адаптационно-трофической роли симпатической нервной системы, вошедшую в золотой фонд отечественной и мировой науки и, по мнению И.П.Павлова, достойную Нобелевской премии. В 1925 году, возглавив кафедру нормальной физиологии ВМА, Л.А.Орбели с сотрудниками приступил к изучению физиологии и биохимии транспорта газов кровью. В 1929 г. в Ленинградском областном научно-практическом институте охраны здоровья детей и подростков Л.А.Орбели организовал лабораторию возрастной физиологии. Лаборатория занималась изучением возрастных изменений обмена веществ у животных и детей.

В 1933 г. для проведения экспериментальных исследований, имеющих большое значение для развития фундаментальной гидробиологической науки, Л.А.Орбели поставил вопрос об организации новой морской биостанции на побережье Баренцова моря в Зеленцах. В 1953 г. станция была включена в состав Кольского научного центра РАН и впоследствии реорганизована в Мурманский морской биологический институт, где до сих пор активно и успешно разрабатываются проблемы физиологии, этологии и зоопсихологии морских животных.

В том же 1933 г. в отделе эволюционной и специальной физиологии ВИЭМ, Л.А.Орбели организовал четыре лаборатории: сравнительной физиологии (заведующий Е.М.Крепс), экспериментальную (А.В.Тонких), физиологии развития (Л.Г.Лейбсон) и электрофизиологии (Г.В.Гершуни). После очередной реорганизации научных учреждений, последовавшей после кончины И.П.Павлова в феврале 1936 года, А.В.Тонких, Г.В.Гершуни и Е.М.Крепс перешли в Физиологический институт АН СССР, а Л.Г.Лейбсон — на биостанцию в Колтушах.

В 1935 г. состоялся XV Международный конгресс физиологов в Советском Союзе. Заместителем И.П.Павлова в оргкомитете был Л.А.Орбели. В последующем Л.А.Орбели создал и возглавил Институт эволюционной физиологии и патологии высшей нервной деятельности им. И.П.Павлова, организованный в 1939 г. в Колтушах на основе двух подразделений ВИЭМа (биологической станции и отдела эволюционной и специальной физиологии) и в 1945 г. вошедший в Академию медицинских наук.

Научная и организационная деятельность была высоко оценена И.П.Павловым в его представлении Л.А.Орбели к званию академика, и в 1931 году Л.А.Орбели был избран членом-корреспондентом, а в 1935 г. — академиком АН СССР и одновременно членом ее Президиума. Почти одновременно ему присвоили звание Заслуженного деятеля науки РСФСР. Л.А.Орбели никогда не вступал в партию, но это не мешало ему возглавлять самые высокие научные и административные посты.

Большое внимание Л.А.Орбели уделял исследованиям в области физиологии анализаторов вегетативной нервной системы, подкорковых центров головного мозга, проблемам генезиса психического, формированию 2-й сигнальной системы и ее взаимосвязи с 1-й, изучению нейрофизиологических механизмов творческой активности человека, подчеркивал необходимость связи между физиологическими, психологическими и другими исследованиями. Он много сделал для создания и развития подводной, авиационной и космической физиологии. Позднее он был назначен председателем ученого совета по авиационной медицине при Главном военном медицинском управлении.

Особую страницу в биографии Л.А.Орбели составляет его жизнь и работа во время Великой Отечественной Войны (ВОВ).

В целях усиления связи академической науки с санитарной службой Красной Армии и Военно-Морского флота в стране при Президиуме Академии наук СССР была создана Военно-санитарная комиссия под руководством Л.А.Орбели. Основной ее задачей являлось комплексное решение вопросов предупреждения эпидемических заболеваний, эффективного лечения ранений и быстрейшего восстановления сил, здоровья и боеспособности раненых, изыскание и апробирование новых видов пищевых ресурсов, новых лекарственных препаратов и др. Работу в этом направлении возглавили Л.А.Орбели и К.М.Быков. Они обратились в Наркомат обороны и военно-морского флота с просьбой сообщить, какие физиологические вопросы представляют для военных ведомств наибольший интерес. Такой список был получен. Уже в августе-сентябре 1941 года был разработан первый план работы Академии наук в условиях войны. Он включал в себя более двухсот тем, связанных с задачами обороны страны. Однако, нормальные условия для научной работы в Ленинграде были скоро нарушены. 16 августа 1941 г. Правительством страны было принято постановление об эвакуации учреждений Академии наук, в том числе и руководимого Л.А.Орбели Физиологического института АН СССР имени И.П.Павлова. 25 октября 1941 г. Л.А.Орбели по распоряже-

нию правительства вылетел с семьей и несколькими сотрудниками в Казань. Находясь в сложных условиях из-за недостатка помещений и лабораторного оборудования, коллектив Л.А.Орбели все же сумел продолжить научные исследования по многим направлениям физиологии, причем научная работа успешно сочеталась с лечебной помощью, которую сотрудники института — врачи — оказывали раненым.

Большинство сотрудников Л.А.Орбели работали в то время над актуальными проблемами военного времени и, используя открытия в фундаментальной науке, внесли большой вклад в развитие прикладных исследований. Так, большое внимание было уделено изучению механизмов травматического шока, «воздушной контузии», разработке способов борьбы с последствиями травм центральной и периферической нервной системы, вопросам борьбы с контрактурами и каузалгиями, механизмам адаптации к гипоксии.

Л.А.Орбели разделял со всеми тяготы военной жизни и в связи с тяжелым продовольственным положением занялся поиском нетрадиционных источников питания. По его инициативе на Волге был организован сбор двустворчатых моллюсков, заменявших полноценную белковую пищу. На примитивных очажках из двух кирпичей все усердно жарили на сковородках без масла котлеты и шашлыки из беззубок и жемчужниц. Ученых и их семьи подкармливала и охота. Котлеты готовились даже из мяса грачей. В трудное для страны военное время Л.А.Орбели и его коллеги очень много сделали для повышения ее обороноспособности.

В то же время лаборатории Физиологического института не прекращали исследований по основной, традиционной для них тематике. Л.А.Орбели считал невозможным ни на минуту прекратить собственно научную деятельность. Выступая с докладом «Биология и война» на Общем собрании Академии наук СССР 7 мая 1942 г., он сказал: «... Есть вещи, которые нельзя откладывать. И к таким неотложным вещам относится научная мысль. Она должна работать тогда, когда она возникает, и осуществление должна находить тогда, когда она созрела, потому что нельзя угадать сегодня, к каким результатам эта мысль приведет завтра...».

Возвращение в строй и сохранение трудоспособности десяткам и сотням тысяч раненых на фронтах Великой Отечественной войны — заслуга отечественной медицины и физиологии как ее теоретической основы. Вклад Л.А.Орбели в помощь фронту и тылу и тем самым в разгром врага и Победу, не остался незамеченным. Он был награжден орденом Красной звезды (1943), тремя орденами Боевого Красного знамени (1936, 1944, 1948), тремя орденами Ленина (1944,

1945, 1948), многими медалями: «За оборону Ленинграда», «За победу над Германией в Великой Отечественной войне 1941—1945 гг.», «За победу над Японией» и др. В 1944 г. Л.А.Орбели было присвоено высшее для военных медиков звание генерал-полковника. В этом же году его избрали действительным членом вновь образованной Академии медицинских наук (АМН). В 1945 г. ему присвоили звание Героя Социалистического труда. В дальнейшем он был награжден Государственными премиями СССР и был избран действительным членом Всегерманской леопольдино-каролинской академии и Медицинской академии в Париже, членом-корреспондентом Парижского биологического общества, почетным членом Американского и Британского физиологических обществ, Нью-йоркской и Румынской медицинских академий, Карлова (Пражского) университета и многих других научных обществ и учреждений.

До известных политических акций в отношении биологии и физиологии в конце 40-х годов развитие физиологических наук и Павловского наследия шло успешно. Но на расширенном заседании президиума АМН 9—10 сентября 1948 г. с докладом «Вопросы медицинской науки в свете решений сессии ВАСХНИЛ по докладу академика Т.Д.Лысенко» выступил академик, секретарь Отделения медико-биологических наук И.П.Разенков. В качестве главных «объектов воздействия» И.П.Разенковым были названы два института: Институт эволюционной физиологии и патологии высшей нервной деятельности им. И.П.Павлова (директор института Л.А.Орбели) и Институт экспериментальной биологии АМН СССР (директор А.Г.Гурвич). Докладчик заклеймил руководителей названных институтов и целый ряд их сотрудников за «недопустимое искажение вопросов генетики» и потребовал сделать соответствующие оргвыводы, заявив следующее: «...Недопустимо, чтобы в Институте эволюционной физиологии продолжали работать сотрудники моргановского направления, в частности Р.А.Мазинг, И.И.Канаев и Н.А.Крышова...». И.П.Разенков предложил провести комплекс мероприятий по реорганизации деятельности упомянутых и некоторых других учреждений. В институте эволюционной физиологии в то время работал еще один крупный генетик — заведующий орнитологической лабораторией А.Н.Промптов. Л.А.Орбели чрезвычайно ценил А.Н.Промптова как ученого и человека и не преминул воспользоваться возможностью «укрыть» явного «менделиста-морганиста».

После сессии ВАСХНИЛ 1948 года от Л.А.Орбели потребовали не только продумать и изменить план генетических исследований, но и пересмотреть состав своих сотрудников. В 1948 г.

Л.А.Орбели выстоял сам, не дал уволить никого из своих сотрудников-генетиков и ввел в свой штат еще одного уволенного из Ленинградского университета опального генетика М.Е.Лобашева. Однако тематику генетических исследований спасти не удалось. В ноябре 1948 г. покончил с собой А.Н.Промптов, в начале августа 1949 г. скончалась Р.А.Мазинг. Со смертью этих крупных ученых генетика поведения в нашей стране понесла невосполнимые потери и полностью утратила занимаемое ею лидирующее положение в мировой науке того времени.

В своих выводах комиссия, обследовавшая деятельность Институты, руководимых Л.А.Орбели, потребовала широкого развертывания исследований по наследованию условных рефлексов. Однако никаких исследований по наследованию условных рефлексов в лабораториях возглавляемых до 1950 г. Л.А.Орбели институты, не велось. Воспользовавшись, мягко говоря, «своеобразным» представлением лысенковцев о генетике, Л.А.Орбели и его сотрудники «подменили» генетические работы онтогенетическими исследованиями. Августовская сессия ВАСХНИЛ 1948 года стала своего рода спусковым крючком, приведшим в действие целую серию подобных разгромных для науки мероприятий. Несмотря на то, что Л.А.Орбели как политик — руководитель целого ряда научных физиологических подразделений — был вынужден, хотя бы формально, включиться в эту кампанию, как ученый он отказался в ней участвовать. И это было использовано против него на «Павловской сессии», оказавшей пагубное воздействие на развитие физиологии, психологии и других наук, которую по праву можно считать одной из самых трагических страниц в жизни Л.А.Орбели.

Эта Объединенная сессия двух академий — АМН и АН СССР, — организованная отделом науки ЦК КПСС и посвященная проблемам учения И.П.Павлова, проходила в Москве с 28 июня по 4 июля 1950 г. и явилась одной из самых мрачных страниц истории советской науки. На этой сессии была сделана попытка отнести к числу «ненаучных концепций» все направления физиологии, которые развивались самостоятельно, вне формальной связи с Павловским учением. На самом деле подлинное учение выдающегося физиолога И.П.Павлова не имело никакого отношения к критике его учеников и последователей. Доказательством тому служит тот факт, что И.П.Павлов не закрыл ни одного научного направления в СССР. При его жизни жили и работали Н.А.Бернштейн, И.С.Бериташвили, существовала зоопсихологическая лаборатория В.Л.Дурова.

Со своими научными оппонентами-современниками И.П.Павлов боролся как ученый — фактами. И только бесталанные его «ученики»

и «последователи» воспользовались помощью «вождя народов» и «великого ученого» — тов. Сталина. Схема отработана. И.П.Павлов давно мертв. Он, как и И.В.Мичурин, ответственности за такое использование своего имени не несет. Главный враг определен — это любимый ученик, последователь и сотрудник И.П.Павлова академик Л.А.Орбели. Определены и другие объекты критики: П.К.Анохин, А.Д.Сперанский — тоже ученики И.П.Павлова, но недостаточно ортодоксальные. Намечен для преследования и выдающийся грузинский физиолог И.С.Бериташвили, а также профессор П.С.Купалов, сотрудники Л.А.Орбели профессора А.Г.Гинецинский, А.В.Лебединский и некоторые другие. Таким образом, среди пострадавших оказались не только Л.А.Орбели и его ученики, но и его активные критики 1948 г.— П.К.Анохин и П.С.Купалов.

Главной целью организаторов сессии было обоснование необходимости смещения Л.А.Орбели с занимаемых им постов. Л.А.Орбели, несомненно, наиболее талантливый и активный из учеников И.П.Павлова, вдруг оказался в положении обвиняемого в провале развития Павловского учения. В итоге Л.А.Орбели выступил с признанием всех своих ошибок и инкриминируемых ему грехов, так как понял, с чем он имеет дело, и поступил единственно правильно в той ситуации.

В Постановлении совместной научной сессии двух Академий говорилось: «... В ходе сессии было с полной ясностью установлено, что академик Л.А.Орбели и группа его ближайших учеников пошли по неправильному пути, сбивали исследователей с правильных Павловских позиций и нанесли ущерб развитию учения И.П.Павлова. Свободная дискуссия, проведенная на сессии, вскрыла всю ошибочность позиции академика Л.А.Орбели, который, будучи руководителем основных Павловских институтов увел научные коллективы этих учреждений в сторону от разработки основных задач Павловского научного наследия и, прикрываясь формальным признанием Павловского учения, на деле извратил ряд важнейших его положений. Академик Л.А.Орбели занял нетерпимое монопольное положение в физиологии, что противоречит духу советской науки и мешает свободному ее развитию...». И, тем не менее, по свидетельству К.К.Платонова: «...В отношении Л.А.Орбели можно сказать: несмотря на неудачный поворот колеса его судьбы и его административного положения, эта сессия явилась вершиной его морального величия, кульминацией его общественного признания...». Однако и тогда находились люди, выступавшие против критики Л.А.Орбели и его учеников. Среди них были А.Г.Гинецинский, Л.Г.Лейбсон, Н.Н.Трауготт, Н.А.Рожанский, М.П.Бресткин и др.

Павловская сессия сказала самым пагубным образом и на развитии физиологических исследований, и на преподавании физиологии в вузах и школах, сопровождалась массовой сменой научных кадров. Места изгнанных замещались малоквалифицированными, невежественными и совершенно беспринципными людьми. В научные журналы хлынули работы, выполненные на чрезвычайно низком уровне, часто просто безграмотные, иногда с явно фальсифицированными данными.

После объединенной сессии АМН и АН СССР 1950 г. Л.А.Орбели руководил только лабораторией в Институте им. П.Ф.Лесгафта и академической группой для индивидуальной работы. В сентябре 1954 г. решением Президиума Академии наук СССР индивидуальная группа, руководимая Л.А.Орбели, была расширена и преобразована в Лабораторию эволюционной физиологии АН СССР. В январе 1956 г. было принято постановление об организации на базе Лаборатории эволюционной физиологии АН СССР Института эволюционной физиологии, которому Л.А.Орбели просил присвоить имя И.М.Сеченова. Л.А.Орбели был назначен директором Института

Л.А.Орбели по праву считается не только основоположником новой науки — эволюционной физиологии, но и создателем большой научной школы. Под руководством Л.А.Орбели было выполнено и защищено около 270 кандидатских и докторских диссертаций.

Огромная эрудиция, исключительно ясный ум, благожелательное отношение ко всем, кто с ним сотрудничал, индивидуальное руководство работой каждого сотрудника привело к тому, что любовь и уважение к Л.А.Орбели проявляли все — от именитых личностей до простых тружеников.

Л.А.Орбели ушел из жизни 9 декабря 1958 года. Он похоронен на мостках Военно-медицинской академии на Богословском кладбище. На его могиле и перед институтом установлены памятники. На зданиях, где он жил и работал, укреплены мемориальные доски. Одна из улиц на Выборгской стороне нашего города, недалеко от института, носит имя братьев Орбели. На родине Л.А.Орбели также создан Институт физиологии им Л.А.Орбели Армянской ССР. Недалеко от Еревана, в поселке Цахкадзор, где родился ученый, организован музей братьев Орбели. Одному из медицинских училищ в г. Ереване присвоено имя Л.А.Орбели. Его именем «Академик Л.А.Орбели» названо построенное в 1954 году научно-исследовательское судно.

В 50-х годах в Академии наук Л.А.Орбели поставил вопрос об учреждении журнала, посвященного проблемам эволюционной физиоло-

гии. В 1965 г. вышел первый номер нового академического издания «Журнал эволюционной биохимии и физиологии». Главным редактором журнала был назначен академик Е.М.Крепс.

В созданном Л.А.Орбели Институте эволюционной физиологии и биохимии им. И.М.Сеченова АН СССР, в физиологическом институте им. Л.А.Орбели Армянской ССР и во многих других научных учреждениях разрабатываются многообразные идеи замечательного ученого. Результаты этих исследований регулярно обобщаются в работе научных конференций, посвященных Л.А.Орбели, организуемых сотрудниками соз-

данного им института раз в два года. В 1982 г. в связи со столетием со дня рождения Л.А.Орбели была опубликована книга, посвященная развитию его научного наследия.

В рамках предлагаемой статьи невозможно коснуться всех сторон жизни и деятельности столь многогранной личности, какой являлся Леон Абгарович Орбели, и, несмотря на то, что прошло уже 125 лет со дня его рождения, можно не сомневаться, что благодарная память его учеников и последователей будет еще не раз возвращать нас к различным страницам этой славной, порой трагической жизни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александров В.Я. Трудные годы советской биологии / Под ред. Д.В. Лебедева.— СПб.: Наука. 1992.
2. Григорьян Н.А. Научная династия Орбели.— М.: Наука, 2002.— 522 с.
3. Ланге К.А. Развитие и организация физиологической науки в СССР. Очерки.— Л., 1978.— 302 с.
4. Лейбсон Л.Г. Леон Абгарович Орбели.— Л., 1973.— 450 с.
5. Лейбсон Л.Г. Трагические страницы жизни Л.А. Орбели // Репрессированная наука.— Л., 1991.— Вып. 1.— С. 283—296.
6. Шноль С.Э. Герои и злодеи российской науки.— М.: Крон пресс.— 2001.

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

Оригинал-макет подготовлен ООО «Савож», тел.: (812) 334-92-92.

Подписано в печать 3.12.07 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, Киришская ул., д. 41.

Отпечатано в ООО «Савож»