

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

Решение Высшей Аттестационной Комиссии  
Министерства образования РФ  
от 17.10.2001 г.

# *Дифференциальная Терапия*

**ТОМ 11**  
**2005** **4**

---

*Международная ассоциация специалистов  
по эфферентным и физико-химическим методам лечения в медицине  
Санкт-Петербургская медицинская академия  
последипломного образования  
Комитет по здравоохранению Администрации Санкт-Петербурга*

---

**Главный редактор**  
*Н.А.Беляков*  
(Санкт-Петербург)

**Заместители главного редактора**

*К.Я.Гуревич*                      *В.А.Михайлович*  
(Санкт-Петербург)              (Санкт-Петербург)

**Почетный президент журнала**

*Ю.М.Лопухин*  
(Москва)

**Редколлегия журнала**

<i>В.В.Банин</i> (Москва)	<i>Е.А.Лужников</i> (Москва)
<i>А.Н.Бельских</i> (Санкт-Петербург)	<i>А.Г.Мирошниченко</i> (Санкт-Петербург)
<i>Ю.А.Владимиров</i> (Москва)	<i>С.В.Михаловский</i> (Киев, Брайтон)
<i>В.А.Воинов</i> (Санкт-Петербург)	<i>В.Г.Николаев</i> (Киев)
<i>В.И.Горбачёв</i> (Иркутск)	<i>В.А.Остапенко</i> (Минск)
<i>А.Ю.Дубикайтис</i> (Санкт-Петербург)	<i>Э.А.Петросян</i> (Краснодар)
<i>А.М.Есаян</i> (Санкт-Петербург)	<i>В.И.Сергиенко</i> (Москва)
<i>Н.Т.Картель</i> (Киев)	<i>В.В.Стрелко</i> (Киев)
<i>Г.Ю.Левин</i> (Н. Новгород)	<i>Л.С.Файнблат</i> (Киев)
<i>А.П.Щербо</i> (Санкт-Петербург)	

**Ответственный секретарь**  
*И.Н.Журавлева*

**Директор журнала**  
*А.К.Гуревич*

## СОДЕРЖАНИЕ

## CONTENTS

СОВРЕМЕННЫЕ ЭНТЕРОСОРБЕНТЫ И МЕХАНИЗМЫ ИХ ДЕЙСТВИЯ <i>В.Г.Николаев, С.В.Михаловский, Н.М.Гурина</i>	3	MODERN ENTEROSORBENTS AND MECHANISMS OF THEIR ACTION <i>V.G.Nikolayev, S.V.Mikhailovsky, N.M.Gurina</i>
ДИНАМИКА ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ С БЕССИМПТОМНОЙ БАКТЕРИУРИЕЙ И КЛИНИЧЕСКИ АКТИВНЫМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ ИНФЕКЦИИ МОЧЕВЫДЕЛИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ, ВОЗНИКШИМИ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ <i>С.В.Недоризанюк, Б.А.Бердичевский, Е.П.Тоскуева, А.В.Соломенников</i>	18	DYNAMICS OF IMMUNOLOGIC INDICATORS IN PATIENTS WITH ASYMPTOMATIC BACTERIURIA AND CLINICALLY ACTIVE MANIFESTATIONS OF INFECTION OF THE URINARY SYSTEM WHICH APPEARED IN THE POSTOPERATIVE PERIOD <i>S.V.Nedorizanyuk, B.A.Berdichevsky, E.P.Toskujeva, A.V.Solomennikov</i>
ГЕМОДИАЛИЗ И ПОСТОЯННАЯ АРТЕРИОВЕНОЗНАЯ ГЕМОФИЛЬТРАЦИЯ В ЛЕЧЕНИИ ОСТРОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ ГЕМОРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКЕ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ <i>В.И.Рабинович, И.Б.Матвеева</i>	23	HEMODIALYSIS AND CONSTANT ARTERIOVENOUS HEMOFILTRATION IN TREATING ACUTE RENAL FAILURE IN HEMORRHAGIC FEVER WITH THE RENAL SYNDROME <i>V.I.Rabinovich, I.B.Matveyeva</i>
МОЧЕВАЯ КИСЛОТА КАК ОДИН ИЗ КРИТЕРИЕВ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА <i>Г.Б.Сеидова</i>	28	URIC ACID AS ONE OF THE CRITERIA OF THE METABOLIC SYNDROME IN POSTMENOPAUSAL WOMEN <i>G.B.Seidova</i>
РОЛЬ ЛИМФАТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ В МЕХАНИЗМЕ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО ГОМЕОСТАЗА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ХРОНИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ И ЕГО КОРРЕКЦИИ <i>Т.А.Асташова, Е.Г.Юрова, С.В.Морозов</i>	33	THE ROLE OF LYMPHATIC SYSTEM IN THE MECHANISM OF OXIDATIVE HOMEOSTASIS IN EXPERIMENTAL CHRONIC HEPATITIS AND ITS CORRECTION <i>T.A.Asrashova, Ye.G.Yurova, S.V.Morozov</i>
СОВРЕМЕННЫЕ ДАННЫЕ О МЕХАНИЗМАХ ДЕЙСТВИЯ ЭЛЕКТРОМАГНИТНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ МИЛЛИМЕТРОВОГО ДИАПАЗОНА И ЕГО ИСПОЛЬЗОВАНИИ В КАРДИОЛОГИИ <i>С.С.Паршина</i>	39	MODERN DATA OF MECHANISMS OF ELECTROMAGNETIC RADIATION OF MILLIMETRE RANGE AND ITS APPLICATION IN CARDIOLOGY <i>S.S.Parshina</i>
ВЗАИМОСВЯЗЬ ПАРАМЕТРОВ ЭНДОТОКСИКОЗА И ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ С РАЗЛИТЫМ ГНОЙНЫМ ПЕРИТОНИТОМ <i>А.О.Гирш, В.Т.Долгих, О.А.Мальков, В.Н.Лукач</i>	48	INTERRELATION OF INDICATORS OF ENDOTOXICOSIS AND IMMUNITY IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS WITH DIFFUSE PURULENT PERITONITIS <i>A.O.Girsh, V.T.Dolgikh, O.A.Malkov, V.N.Lukach</i>
ПРИМЕНЕНИЕ НАТРИЯ ГИПОХЛОРИТА И ЛАЗЕРНОГО ОБЛУЧЕНИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ ГНОЙНЫМ ПИЕЛОНЕФРИТОМ В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ <i>А.И.Неймарк, К.В.Бурхинов, Б.А.Неймарк</i>	54	THE USE OF SODIUM HYPOCHLORITE AND LASER RADIATION IN COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH ACUTE SUPPURATIVE PYELONEPHRITIS IN EARLY POST-OPERATIVE PERIOD <i>A.I.Neimark, K.V.Burchinov, B.A.Neimark</i>
ОПРЕДЕЛЕНИЕ МОДИФИЦИРОВАННОГО АЛЬБУМИНА В МОЧЕ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ МЕТОДОМ КАПИЛЛЯРНОГО ЭЛЕКТРОФОРЕЗА <i>Е.С.Ларичева, В.Г.Адамсон, А.В.Козлов</i>	58	DETERMINATION OF MODIFIED ALBUMIN IN THE URINE OF PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS BY THE METHOD OF CAPILLARY ELECTROPHORESIS <i>E.S.Laricheva, V.G.Adamson, A.V.Kozlov</i>
ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ИНФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ ТЯЖЕЛОЙ ФОРМЫ ГЕМОРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ <i>В.И.Рабинович, И.Б.Матвеева, Н.А.Беляков</i>	63	GENERAL PRINCIPALS OF INFUSION THERAPY OF HEMORRHAGIC FEVER WITH RENAL SYNDROME <i>V.I.Rabinovich, I.B.Matveyeva, N.A.Belyakov</i>
РЕЖИМЫ ПРОВЕДЕНИЯ ПЛАЗМАФЕРЕЗА ПРИ ГЕМОЛИТИЧЕСКИХ КРИЗАХ У БОЛЬНЫХ С НАСЛЕДСТВЕННЫМ ДЕФИЦИТОМ ФЕРМЕНТА G-6-ФД <i>Д.Б.Гаджиев</i>	68	REGIMENS OF PLASMAPHERESIS APPLICATION DURING HEMOLYTIC CRISES IN PATIENTS WITH HEREDITARY G-6-PD DEFICIENCY <i>J.B.Hajiyev</i>
СОСТОЯНИЕ СТЕРИЛИЗАЦИОННОГО ОБОРУДОВАНИЯ В СТАЦИОНАРАХ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА <i>О.В.Емельянов</i>	72	THE CONDITION OF STERILIZATION EQUIPMENT IN HOSPITALS OF ST.-PETERSBURG <i>O.V.Yemeljanov</i>

## ОБЗОР

УДК 616:615.015

### СОВРЕМЕННЫЕ ЭНТЕРОСОРБЕНТЫ И МЕХАНИЗМЫ ИХ ДЕЙСТВИЯ

*В.Г. Николаев, С.В. Михаловский, Н.М. Гурина*

Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины, Киев; Брайтонский Университет, Брайтон, Великобритания; Институт физико-химической медицины, Москва, Россия

### MODERN ENTEROSORBENTS AND MECHANISMS OF THEIR ACTION

*V.G. Nikolayev, S.V. Mikhalovsky, N.M. Gurina*

R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology, Nat. Acad. Sci., Kiev, Ukraine; University of Brighton, Brighton, UK; Institute of physico-chemical medicine, Moscow, Russia

© Коллектив авторов, 2005 г.

В обзоре приведена классификация современных энтеросорбентов, изложены основные сведения об их физико-химических свойствах и механизмах биологической активности.

This review is devoted to the classification of modern enterosorbents, their physico-chemical properties and mechanisms of their biological action.

Термин «энтеросорбция» был предложен нами в 1983 г. [1, 2] для обозначения нового метода сорбционной терапии, состоявшего в ежедневном пероральном приеме значительных (20–50 г, т. е. 60–150 мл) доз высокоактивных синтетических углей сферической грануляции (объем пор по бензолу 1,1–1,2 см<sup>3</sup>/г, насыпной вес 0,30–0,33 г/см<sup>3</sup>, удельная поверхность до 2000 м<sup>2</sup>/г, размер гранул 0,3–0,4 мм), полученных путем пиролизической обработки различных полимерных смол. Следует подчеркнуть, что практически все первоначальные клинические результаты были получены при использовании именно этого высококачественного и довольно дорогостоящего сорбционного материала, ставшего с тех пор золотым стандартом для проведения дальнейших исследований в области энтеросорбции [3].

В этих же наших работах были впервые обобщены представления об основных механизмах лечебного действия углеродных энтеросорбентов, а именно:

- 1) поглощение токсичных веществ, попадающих в ЖКТ извне;
- 2) поглощение токсинов, диффундирующих в просвет кишечника из крови;
- 3) связывание токсичных веществ, выделяющихся вместе с пищеварительными соками;
- 4) поглощение токсичных метаболитов, образующихся непосредственно в ЖКТ;

5) сорбционная модификация диеты;

6) фиксация и перенос на поверхности сорбентов физиологически активных веществ (ферментов, желчных кислот и т. д.);

7) изменение объема неперевариваемого остатка и исходных свойств кишечного содержимого по типу, схожему с присутствием в нем пищевых волокон.

Гипотеза еще об одном механизме действия углеродных энтеросорбентов — каталитическом — содержится в работе В.С. Земскова и соавт. (1988) [4], где приводятся примеры разложения на углеродной поверхности различных биологически активных веществ (БАВ) — гидро- и липоперекисей, креатинина и т. д.

Говоря о поглощении токсинов, попадающих в ЖКТ извне, следует иметь в виду, что в подавляющем большинстве абсорбируемые слизистой оболочкой кишечника ядовитые вещества и лекарственные препараты доступны для действия углеродных адсорбентов лишь в течение 1–2 ч с момента отравления, причем этот срок зависит как от формы, в которых сорбенты используются (таблетки, капсулы, суспензия), так и от мощности поглотителя [5–7]. Второй и третий механизмы действия энтеросорбентов на практике достаточно трудно различимы, однако существуют данные о прямой диффузии различных БАВ из крови через кишечную стенку [8]. Кроме того, снижение уровня холемии при обтурационной

желтухе, наступающее вследствие назначения энтеросорбентов [9], также свидетельствует в пользу участия диффузионного механизма транспорта желчных пигментов к местам их сорбционного связывания.

Гораздо более мощным, чем диффузия, средством транспорта токсичных веществ из крови в кишечник является секреция пищеварительных соков. Каждый день в ЖКТ поступает около 1,5 л слизи, 1,5–2 л желудочного сока, по 500–600 мл желчи и панкреатического сока и около 3 л кишечного сока, т. е. всего до 7–8 л крупномолекулярных фильтратов крови, смешанных с активно секретлируемыми компонентами, причем в норме около 96% этого объема снова реабсорбируется в кровь, попадая в систему воротной вены печени. Следовательно, присутствие в просвете ЖКТ значительных количеств высокоактивных сорбционных материалов способно существенным образом модифицировать энтерогепатическую циркуляцию желчных кислот, аминокислот, гормонов, липидов, лекарственных препаратов и некоторых ядов. Именно это обстоятельство позволяет, например, применять сорбционное поглощение желчных кислот для дехолестеринизации организма, оказывать определенное влияние на фармакокинетику парентерально вводимых препаратов и использовать многократные назначения поглотителей для повышения естественного клиренса токсичных веществ [10–13]. В связи с этим становится ясно, что возбуждение секреции пищеварительных соков в целом способствует проявлению лечебных свойств энтеросорбции.

Поглощение эндогенных токсинов, образующихся в самом кишечнике, имеет особое значение в случаях, когда барьерная функция кишечного эпителия ослаблена в силу какого-либо патологического процесса, например воспаления или гипоксии. В этой ситуации наличие в полости кишечника мощных поглотителей препятствует выходу в кровоток повышенного количества естественных продуктов кишечного метаболизма (индолов, фенолов, скатола и т. д.), бактериальных токсинов, а также самой кишечной микрофлоры [14, 15]. При острых кишечных заболеваниях, кроме адсорбции бактериальных токсинов, а также медиаторов воспаления и секреторной диареи, определенное положительное значение может иметь и общее изменение химического состава кишечного содержимого, вызванное энтеросорбентами и по тем или иным причинам способствующее торможению роста патогенной микрофлоры [14].

Особый интерес представляет вопрос о сорбционной модификации диеты. Известно, в частности, что в силу своих физико-химических свойств углеродные адсорбенты гораздо активнее поглощают ароматические аминокислоты, чем

аминокислоты с прямой и разветвленной цепью [16]. При этом, например, индекс Фишера, характеризующий молярное соотношение суммы концентраций валина, лейцина и изолейцина и суммы концентраций фенилаланина и тирозина в гидролизате казеина, обработанного активированным углем при pH 2,5, близком к pH желудочного сока, составляет 31,6, что вполне соответствует требованиям к аминокислотным смесям, используемым для внутривенных инфузий при тяжелой печеночной недостаточности [17].

Таким образом, добавление углеродных сорбентов к обычной белковой диете способно в определенной мере модифицировать ее *in vivo* в «печеночную», т. е. в диету с высоким индексом Фишера, используемую для профилактики и лечения печеночной энцефалопатии. Другой пример связан с иммобилизацией сорбентами желчных кислот: уменьшение концентрации этих поверхностно-активных веществ приводит к ослаблению эмульгирования пищевых жиров и, соответственно, к ослаблению действия панкреатической липазы, что, в свою очередь, ведет к возникновению ятрогенной стеатореи [18]. В целом же прием углеродных энтеросорбентов уменьшает энергетическую ценность употребляемой пищи, однако этот эффект недостаточно выражен для самостоятельного использования сорбционных препаратов в целях снижения массы тела.

Важным механизмом действия энтеросорбции является также внутрикишечный перенос физиологически активных веществ за счет их иммобилизации на поверхности сорбента, предохраняющей эти вещества от деградации и всасывания, с сохранением их функциональных свойств в иммобилизованном виде либо с дальнейшей конкурентной десорбцией. К последнему варианту относится сорбционный перенос в нижние отделы ЖКТ желчных кислот, являющихся натуральным антидотом по отношению к эндотоксину *E. coli* и блокирующих токсифорную группу липида А, т. е.  $\beta$ -гидроксимиристиновую кислоту [19, 20].

Типичным примером *ex tempore* иммобилизации с сохранением функции является фиксация на сорбентах протеолитических энзимов, при которой повышение протеолитической активности комбинированного материала происходит параллельно увеличению количества иммобилизованного ферментного белка [21, 22]. Этот важный факт был положен в основу технологии «искусственного пищеварения» (*artificial digestion*), заключающейся в создании дополнительных центров расщепления питательных веществ в пищеварительном тракте за счет расположенных в нем частиц сорбента с иммобилизованными гидролазами [23].

Высокие суточные дозы углеродных сорбентов в 2 и даже в 3 раза увеличивают в кишечнике ко-

личество неперевариваемого пищевого остатка, обычно обозначаемого как пищевые волокна. Сами по себе пищевые волокна оказывают весьма многообразное влияние на функции ЖКТ, заключающееся, в частности, в усилении буферного действия пищи, потенцировании гидролиза белков в желудке, в модификации секреции гастроинтестинальных гормонов, в сложном влиянии на транзит (преимущественно — усиление) и гидролиз пищевых веществ в тощей и подвздошной кишке, в торможении абсорбции мономеров и желчных кислот. В толстой кишке пищевые волокна снижают внутриполостное давление, стимулируют моторику, способствуют нормализации и росту кишечной микрофлоры, увеличивают образование и всасывание летучих жирных кислот [24]. Кроме того, пищевые волокна уменьшают риск образования желчных камней, увеличивают желчеотток, связывают (часто с сохранением активности) ферменты поджелудочной железы, оказывают выраженное гипогликемизирующее и делипидизирующее действие [25].

То обстоятельство, что основным фактором действия пищевых волокон является, вероятно, не химический состав, а их механические свойства [26], делает чрезвычайно важным включение механизмов активности пищевых волокон в механизм лечебного действия углеродных энтеросорбентов. Что касается катализа как способа действия углеродных энтеросорбентов, то это представление базируется в основном на классических исследованиях *in vitro* по каталитическому разложению на углях некоторых биосоединений и метаболитов [27–30], а также на существенном (в 5–10 раз) различии в весовых дозах гранулированных и волокнистых углеродных энтеросорбентов, проявляющих при этом схожие лечебные свойства и имеющих, благодаря гораздо более высокой дисперсности волокнистых материалов, приблизительно одинаковую внешнюю поверхность сорбционных частиц [3]. Впрочем, в целом для волокнистых углеродных энтеросорбентов не меньшее значение имеет и степень их активации, т. е. внутренняя сорбционная поверхность.

Следует, однако, заметить, что термины «энтеросорбенты» и «энтеросорбция», относившиеся первоначально к строго определенной группе углеродных сорбентов со свойственными им механизмами лечебного действия и схемами применения, в дальнейшем стали использоваться все шире и шире. В это понятие включали все большее число препаратов и пищевых добавок, способных связывать в ЖКТ токсичные вещества и метаболиты путем адсорбции, абсорбции, ионного обмена и комплексообразования. Эта тенденция коснулась и углеродных энтеросорбентов как таковых: кроме высокеемких (объем

пор ( $V_s$ ) по бензолу порядка  $1,2 \text{ см}^3/\text{г}$ ) синтетических активированных углей марки СКН, в качестве энтеросорбентов начали применяться угли той же марки, но с гораздо меньшей ( $V_s$  по бензолу  $0,5\text{--}0,6 \text{ см}^3/\text{г}$ ) сорбционной активностью (СКНП), окисленные синтетические угли, косточковые гранулированные угли КАУ с  $V_s$  по бензолу порядка  $0,40\text{--}0,45 \text{ см}^3/\text{г}$ , а также волокнистые активированные угли марки АУВМ и АУТ с  $V_s$  по бензолу от  $0,5 \text{ см}^3/\text{г}$  до  $1,2 \text{ см}^3/\text{г}$ .

Все это разнообразие углеродных энтеросорбентов можно условно подразделить на 4 типа (поколения). К I поколению относятся сорбенты из натурального сырья и, прежде всего, фруктовой косточки или скорлупы кокосового ореха (энтеросорбенты карболонг и карбовит). II поколение составляют энтеросорбенты, получаемые на основе пиролиза синтетических смол (отечественные энтеросорбенты СКН и карбофер, японский энтеросорбент АСТ-120), III — энтеросорбенты на основе волокнистых активированных углей с различными связующими (МКЦ, крахмал), IV — волокнистые активированные угли в формах, использующих в качестве связующего воду. Кроме активированных углей, энтеросорбентами стали именоваться кремнийсодержащие адсорбенты, ионообменные смолы, пищевые волокна и т. д.

Исходя из химической природы энтеросорбентов, их можно разделить на несколько групп:

1. Углеродные энтеросорбенты I–IV поколений.
2. Энтеросорбенты на основе природных и синтетических смол, синтетических полимеров и неперевариваемых липидов.
3. Кремнийсодержащие энтеросорбенты, включающие в себя кремнийорганические, аэросилы и глины.
4. Природные органические энтеросорбенты на основе пищевых волокон, гидролизного лигнина, хитина, пектинов и альгинатов.
5. Комбинированные энтеросорбенты, в состав которых могут входить два и более типов указанных энтеросорбентов.

### 1. Углеродные энтеросорбенты

Физико-химические характеристики современных углеродных энтеросорбентов весьма разнообразны. Основным свойством гранулированных углеродных энтеросорбентов является наличие развитой внутренней пористости с суммарным объемом пор по бензолу от  $0,4 \text{ см}^3/\text{г}$  до  $1,3 \text{ см}^3/\text{г}$  и внутренней поверхностью от  $700 \text{ м}^2/\text{г}$  до  $3000 \text{ м}^2/\text{г}$ . Вследствие различий в размерах частиц углеродные энтеросорбенты обладают весьма различной внешней поверхностью и кинетикой сорбции. То же самое относится к распределению пор по радиусам, но в целом гранулиро-

ванные сорбенты, имеющие высокую пористость ( $>1 \text{ см}^3/\text{г}$ ) по бензолу при сравнительно низкой ( $\leq 0,3 \text{ г}/\text{см}^3$ ) насыпной плотности, одновременно обладают достаточно мощной системой транспортных пор и, следовательно, хорошей кинетикой сорбции, в том числе и по отношению к компонентам с молекулярной массой порядка 10–30 кДа.

Значительно варьируются и характеристики волокнистых углеродных энтеросорбентов. Например, объем пор по бензолу для энтеросорбентов типа ваулен составляет 0,40–0,55  $\text{см}^3/\text{г}$ , для энтеросорбентов на основе активированных волокон АУТ-М — 0,55  $\text{см}^3/\text{г}$ , а для энтеросорбентов на основе АУВМ — до 1  $\text{см}^3/\text{г}$  и выше.

Окисление поверхности активированных углей несколько снижает их емкость по ряду БАВ и метаболитов, но зато повышает катионообменную емкость вплоть до 2–3 мэкв/г.

Имея в основном гидрофобную поверхность, активированный уголь обладает малым сродством к молекулам воды. В связи с этим чем меньше гидратированы, т. е. более гидрофобны молекулы, тем легче они сорбируются углем из водной фазы. Алифатические соединения, т. е. вещества, содержащие открытые, в том числе и разветвленные цепи углеродных атомов, сорбируются тем лучше, чем длиннее их углеродный скелет. Усиливают сорбцию и замена атомов водорода на группы большей молекулярной массы, наличие в структуре веществ алифатических, гетероциклических и ароматических составляющих. В последнее время разработаны специальные виды гранулированных активированных углей (масс-фрактальные углеродные сорбенты), специально ориентированные на удаление белоксвязанных веществ и представляющие собой углерод-альбуминовые композиты, содержащие до 1 г адсорбированного белка на 1 г углеродной матрицы [31]. При назначении высокоактивных углеродных энтеросорбентов одновременно с антибактериальными препаратами, например, при лечении дизентерии необходимо максимально разносить во времени прием энтеросорбентов и антибактериальных препаратов, как, впрочем, и любых других, за исключением пищеварительных ферментов.

## 2. Энтеросорбенты на основе смол, полимеров и неперевариваемых липидов

Хорошим примером энтеросорбента на основе смол естественного происхождения является французский препарат поли-карайа (poly-caraya), представляющий собой смесь гранулированной (диаметр 0,6–1,0 мм) смолы дерева карайи с поливинилпирролидоном в соотношении 2 : 1. Оба компонента, обладающие высокой гидрофильностью, набухают при контакте с водой

более чем в 30 раз. Компоненты препарата не проникают через слизистую оболочку ЖКТ. Погложительные свойства поли-карайи выражены слабо и реализуются преимущественно за счет абсорбции, т. е. включения содержащей токсины среды в набухающую полимерную матрицу. В то же время свойства пищевых волокон, в частности способность нормализовать кишечный транзит, выражена у поли-карайи в достаточной степени, с чем и связано ее широкое использование при лечении функциональных колопатий [32]. Существенным в контексте нашего исследования является тот факт, что поли-карайа обладает механизмом лечебного действия, отсутствующим у гранулированных энтеросорбентов на основе активированных углей, а именно способностью покрывать слизистую оболочку ЖКТ, защищая ее от неблагоприятных воздействий.

Наиболее известной синтетической смолой, используемой в качестве энтеросорбента, является анионообменный холестирамин, предназначенный для удаления желчных кислот из содержимого тонкого кишечника [10]. Так же как и в случае применения углеродных энтеросорбентов, выведение желчных кислот из enteroгепатической циркуляции приводит к усилению их печеночного синтеза за счет прекурсоров, общих с холестерином, и, следовательно, к снижению концентрации последнего в плазме крови. Холестирамин представляет собой мелкий порошок сильноосновной смолы в хлор-форме, назначаемый в виде болтушки с фруктовым соком или молоком и имеющий выраженный неприятный вкус. Это обстоятельство, а также наличие ряда других отрицательных эффектов, связанных с применением холестирамина, например частое возникновение запоров, заставили разработать ряд других синтетических смол для удаления желчных кислот, в частности холестипол, МС1-196, холезивилам [33–35]. Особенно интересен последний энтеросорбент, который обладает в 4–6 раз большим, чем холестирамин, сродством к желчным кислотам и, являясь набухающим гидрогелем, практически не оказывает констипационного действия.

К липидным энтеросорбентам можно отнести и разработанную в конце 80-х годов компанией «Procter & Gamble» пищевую добавку олестра, представляющую собой неусвояемый аналог пищевых жиров, синтезируемый на основе этерификации сахарозы с длинноцепочечными жирными кислотами, полученными из пищевых жиров [36]. По вкусу олестра не отличается от обычного жира, однако она не расщепляется панкреатической липазой и не всасывается в кишечнике [37]. Применяется олестра с добавлением жирорастворимых витаминов, как в чистом виде, так и в качестве заменителя пищевого жира

при изготовлении чипсов, картофельной соломы и т. д. [36]. Первоначальные сообщения об отрицательном действии олестры на функцию ЖКТ [38, 39] в дальнейших систематических исследованиях подтверждения не нашли. Было показано, что гастроинтестинальные симптомы, включая понос, учащение стула, метеоризм и урчание кишечника, встречаются столь же часто при употреблении пищи, приготовленной с использованием олестры, как и при потреблении пищи, поджаренной на обычных жирах, а изменение консистенции стула обусловлено не расстройствами деятельности ЖКТ, а присутствием олестры как таковой [40–42]. Не вызывает олестра и симптомов пищевой аллергии [43].

Первоначальным назначением олестры была коррекция нарушений жирового метаболизма и борьба с избыточной массой тела, но в дальнейшем оказалось, что этот липидный энтеросорбент можно с успехом использовать для удаления из организма гидрофобных токсинов с большим периодом полувыведения. Показано, например, что олестра фиксирует на себе диоксины, попадающие в ЖКТ по цепочке: жировые депо → липиды и белки плазмы крови → желчь и другие реабсорбируемые пищеварительные соки [44, 45]. По мнению A. Geusau и соавт. (2002) [46], наблюдавших 2 пациентов с тяжелым отравлением диоксином, применение олестры позволило сократить среднее время полувыведения яда с расчетных 7–9 лет до 1,3–3 лет.

Не исключено, что эффективность олестры можно существенно повысить, используя ее в комбинации с масс-фрактальными [31] или другими углеродными адсорбентами, предназначенными для очистки жиров от органических примесей. При этом сорбированные олестрой из кишечного содержимого липофильные токсины будут «перехватываться» углеродным материалом, присутствие которого позволит в то же время уменьшить выраженность негативных симптомов со стороны ЖКТ, вызываемых повышенными дозами олестры.

### 3. Кремнийсодержащие энтеросорбенты

Среди синтетических кремнийсодержащих энтеросорбентов самым распространенным является препарат энтеросгель, представляющий собой синтезированный спиртовым или водным способом гель гидроокиси метилкремниевой кислоты, органофильность которой связана с наличием на поверхности раздела фаз метильных групп, гидрофильность — с присутствием ОН-групп, а пористость ( $150\text{--}300\text{ м}^2/\text{г}$ ) формируется за счет пространств между микроглобулами материала, имеющими размеры порядка 50 нм и заполненными водой [47, 48]. Для энтеросгеля характерна небольшая емкость по веществам ма-

лой и средней молекулярной массы, но в то же время сорбция таких близких по молекулярной массе красителей, как бромфеноловый синий (670 Да) и конго красный (698 Да) может различаться в 2,5 раза, демонстрируя наличие у энтеросгеля известной избирательности поглощения. Вероятно, с этим связано и достаточно хорошее сродство энтеросгеля к билирубину [49], которое, впрочем, существенно уступает таковому для современных углеродных адсорбентов и некоторых смол.

Так же как и активированный уголь, энтеросгель способен сорбировать на своей поверхности присутствующие в просвете кишечника бактерии, вызывая деструкцию некоторых из них [50]. Интересный результат получен в отношении способности энтеросгеля эффективно сорбировать ротавирусы человека и животных, вызывающие острые гастроэнтериты [51]. В эксперименте показано стабилизирующее действие энтеросгеля на состояние мембранного пищеварения и абсорбцию питательных веществ в тонком кишечнике при экспериментальном ожоге у морских свинок. Положительное влияние оказывает энтеросорбция с использованием полиметилсилоксана на функциональную активность монооксигеназной системы микросом печени и стабилизацию мембран гепатоцитов и при экспериментальном ожоге у крыс [52]. Энтеросгель также предохранял мембраны и стабилизировал лизосомы гепатоцитов при проведении агрессивной противоопухолевой терапии [53].

Важным механизмом действия энтеросгеля является резкое (в 3–4 раза) повышение содержания неперевариваемого остатка в кишечном содержимом и стуле, т. е. механизм, типичный для действия пищевых волокон. В то же время энтеросгель проявляет определенную способность к обратимой сорбции, используемую, например, для создания на его основе препаратов местного действия, нагруженных антибиотиками и антисептиками [54]. Следовательно, энтеросгель, так же как и активированный уголь, вполне способен к форсированному переносу физиологически активных веществ между различными отделами ЖКТ. В силу резкого различия в спектре и интенсивности сорбционной активности энтеросгель и углеродные адсорбенты могут рассматриваться в определенном смысле как дополняющие друг друга препараты. Например, более мощные сорбционно активированные угли имеют явное преимущество в лечении острых и хронических отравлений, хронической уремии и т. д., тогда как энтеросгель незаменим в тех случаях, когда необходимо снять или смягчить ятрогенный токсикоз, вызванный длительной пероральной химиотерапией, например, при лечении туберкулеза. Назначение высокоактивных



углеродных энтеросорбентов в подобных случаях требует определенной корректировки доз химиопрепаратов из-за возможности их поглощения энтеросорбентами либо применения энтеросорбентов в промежутках между курсами, тогда как для энтеросгеля, гораздо менее сорбционно активного в диапазоне молекулярных масс 100–1000 Да, в этом особой необходимости нет, его можно использовать параллельно с проведением химиотерапии.

Второй кремнийсодержащий энтеросорбент — силикс (полисорб, силлард) — разработан на основе высокодисперсных пирогенных кремнезёмов (аэросилов), выпускавшихся в СССР с середины 60-х годов по лицензии фирмы «Degussa» [55]. Этот материал традиционно используют в фармации для стабилизации суспензий и линиментов, а также в качестве загустителя мазевых основ, наполнителя таблеток и суппозиторияев. Аэросил входит в состав композиции пломбирочных материалов, применяется как диспергатор и антистатическое средство, снижает гигроскопичность сухих экстрактов, замедляет выход БАВ из различных лекарственных форм [56]. Средний диаметр первичных частиц силикса с удельной внешней поверхностью 200–300 м<sup>2</sup>/г составляет 10–12 нм, причем сами эти частички внутренней пористости не имеют. Важным свойством пирогенных кремнезёмов является их аморфность, т. е. отсутствие кристаллических структур SiO<sub>2</sub>, как это, например, имеет место в кварце. Активные центры на поверхности частиц пирогенных кремнезёмов, синтезируемых при очень высоких температурах, представлены в основном Si-OH-группами.

Непосредственно после синтеза первичные частицы аэросила ассоциируются в агрегаты размером порядка 1 мкм; при помещении в жидкость высокодисперсные кремнезёмы образуют трехмерные структуры, вызывая тем самым повышение вязкости жидких сред [57]. Образование этих структур может, с одной стороны, менять текстуру кишечного содержимого, а с другой — давать пристеночные эффекты, подобные действию обволакивающих средств. Первый из этих эффектов может быть добавлен к перечню механизмов лечебного действия энтеросорбции в расширенном понимании этого термина. С другой стороны, так же как и другие энтеросорбенты, силикс увеличивает содержание непевариваемого остатка.

Таким образом, ассоциация непористых первичных частиц пирогенного кремнезёма дает в конечном счете пористые микроструктуры размером около 1 мкм, объем каналов в которых достигает 1,5 см<sup>3</sup>/г. Более крупные агломераты этих агрегатов весьма рыхлые и имеют «пустой» объем порядка 20 см<sup>3</sup>/г, однако, естественно, это

относительно не объем сорбционных пор. Многие вещества и метаболиты низкой и средней молекулярной массы (креатинин, глюкоза, билирубин, желчные кислоты и т. д.) либо совершенно не сорбируются пирогенными кремнезёмами из водных растворов, либо сорбируются в очень малом количестве. В то же время сорбция желчных пигментов непосредственно из желчи, т. е. в составе мицеллярных комплексов с белками и фосфолипидами, может составлять несколько мг на 1 г сорбента [58–60], а сорбция белков на поверхности высокодисперсного кремнезёма достигает 300–600 мг/г, причем отмечена некоторая селективность в поглощении липидо-белковых комплексов *in vitro* [60]. Эта тропность микрочастиц SiO<sub>2</sub> к белкам, липидо-белковым комплексам и некоторым другим биополимерам в полной мере проявляется в их взаимодействии с оболочками клеток прокариотов, обуславливающим изменение функциональной активности последних [61]. Определенную роль в реализации бактериостатических эффектов пирогенного кремнезёма играет его совместная флокуляция с патогенными микроорганизмами, приводящая к образованию рыхлых агглютинатов, фиксирующих бактерии [62]. Контакт высокодисперсного кремнезёма с гораздо более тонкими мембранами клеток эукариотов может привести как к разрушению, так и к стабилизации этих мембран, что зависит от различий в размере микрочастиц, присутствия белков в растворе и типа клеток [63, 64].

В отличие от кристаллического SiO<sub>2</sub> (кварца), пирогенный (аморфный) SiO<sub>2</sub> считается нетоксичным, неканцерогенным и немутагенным веществом [65–67]. Однако цитолитические потенциалы кристаллического и аморфного SiO<sub>2</sub> практически эквивалентны и связаны, вероятно, не со структурой микрочастиц, а с действием силановых групп [68]. Определенную настороженность вызывает субмикронный размер частиц энтеросорбента, относящийся как раз к тому диапазону величин, для которого, вне зависимости от составляющего их материала, характерен эффект Хербст-Фолькхаймера, т. е. проникновение (персорбция) микрочастиц через слизистую оболочку кишечника с последующим распределением в капиллярах практически всех органов и тканей [69, 70]. На основании результатов экспериментов с определением количества кремния в органах животных, получавших силикс, создатели препарата отвергают возможность его транзита через неповрежденную слизистую оболочку кишечника [57]. Однако вопрос о том, так ли это в случаях повреждения слизистой оболочки различными вредоносными агентами, остается открытым. В связи с этим до получения дополнительных результатов рекомендуется воздержаться

ся от приема препарата при заболеваниях и синдромах, связанных с массивной десквамацией эпителия, наличием язв и эрозий, равно как и от использования взвесей силикса для лаважа обширных раневых поверхностей, чреватого риском легочной эмболии [71].

Наиболее распространенными кремнийсодержащими природными энтеросорбентами являются глина и глиноземы, представляющие собой минеральные тонкодисперсные осадочные отложения с малым содержанием органических веществ, низкой коллоидностью, влагоемкостью и адсорбционной способностью и высокой липкостью. Глины, несомненно, являются самыми древними из существующих энтеросорбентов — традиция их перорального применения для детоксикации, купирования диареи и, возможно, для устранения дефицита микроэлементов, восходит к первобытным временам и как явление, называемое геофагией (поедание земли), наблюдается, в частности, у приматов [72, 73].

Традиционным сорбционным препаратом является *bolus alba* — белая глина (каолин), представляющая собой желтовато-белый порошок, состоящий из силиката алюминия с примесью силикатов магния и кальция. Белая глина практически нерастворима в воде, взвесь ее обладает обволакивающими и адсорбирующими свойствами. Кроме каолина в медицине используются еще смектиты и монтлорилониты натрия (бентонит) и кальция (Фуллерова земля). Препарат смекта, выпускаемый на основе диоктагидрального смектита, оказывает антацидное и антипротеолитическое действие, способствует росту сахаролитической и подавлению патогенной протеолитической микрофлоры кишечника [74]. Смекта уменьшает бактериальный муколиз и деструкцию люминальных поверхностей мембран кишечного эпителия, способствуя тем самым нормализации водно-электролитного баланса и абсорбции питательных веществ [75, 76]. Подобно активированному углю и синтетическим кремнийорганическим энтеросорбентам, глины хорошо сорбируют ротавирусы и коронавирусы *in vitro*, а также нейтрализуют бактериальные энтеротоксины и афлотоксины [77–80]. Глины совместимы с приемом антибиотиков при проведении антиэнтеротоксиновой терапии, а также подавляют эпителиальный синтез II-1 $\beta$ , активность NO-синтазы и лейкотриена B<sub>4</sub>, что, в конечном счете, приводит к заметному антидиарейному и противовоспалительному эффекту [81, 82].

Различные виды глин (бентониты, клиноптиломиты, смектиты) регулярно изучаются как средства интракорпорального связывания радионуклидов, в частности радиоцезия. Однако по своей эффективности они существенно уступают коллоидному раствору прусского голубого

и его аналогам [83, 84]. В целом необходимо отметить, что механизмы действия перорального приема медицинских глин изучены едва ли не наиболее подробно по сравнению с энтеросорбентами других групп.

#### 4. Пищевые волокна

Известно, что основными компонентами пищевых волокон являются целлюлоза, гемицеллюлоза, лигнин, пектин, альгиновая кислота, причем указанные волокна могут иметь как однородный, так и смешанный состав, например целлюлозо-лигнин, гемицеллюлозо-лигнин и т. д. [85]. Применяемые с едой или отдельно пищевые волокна не являются полностью стабильным компонентом внутреннего содержимого ЖКТ: у здоровых людей переваривается порядка 30% целлюлозы, 53% гемицеллюлозы и 8% лигнина, присутствующих в ежедневной диете. При этом соотношение между перевариваемыми и неперевариваемыми фракциями пищевых волокон существенно зависит от их общего содержания в пище: с увеличением количества ежедневно поглощаемых пищевых волокон процентная доля перевариваемого компонента снижается, а с уменьшением — возрастает, что дает в результате непропорционально быстрое снижение плотной части кишечного содержимого при уменьшении дозы этой составляющей суточной диеты [86–89]. Между тем, хотя типичной рекомендацией диетологов является потребление пищевых волокон в количестве 25–50 г/сут, во всех развитых странах наблюдается выраженный дефицит этого компонента диеты, в среднем составляющей 15–20 г/сут [90], что открывает огромные перспективы для использования пищевых волокон в качестве добавок как в обычных пищевых продуктах, так и отдельно, т. е. в составе энтеросорбентов.

Кроме упомянутых выше положительных влияний пищевых волокон на функции ЖКТ [24], следует отметить связывание (возможно, с частичным сохранением активности) панкреатических ферментов, снижение содержания глюкозы и уплощение гликемических кривых, благоприятные изменения в спектре липидов крови, поглощение желчных кислот и компенсаторное увеличение их синтеза в печени, связывание пестицидов и некоторых канцерогенов [91–96]. Заметим, что решающим фактором физиологической активности пищевых волокон является, вероятно, не их химический состав, а механические свойства, в частности размер отдельных элементов [97]. Классическим образцом пищевых волокон является микрокристаллическая целлюлоза (МКЦ), получаемая путем гетерогенного гидролиза хлопкового волокна и представляющая собой химически инертное, практически не набухающее и не перевариваемое вещество

без вкуса и запаха, порошок которого состоит из твердых микрочастиц размером от долей микрометра до нескольких десятков микрометров [98].

МКЦ широко используется, в частности, в качестве наполнителя для таблеток в фармацевтической индустрии, причем в последнее время наблюдается тенденция к снижению размера ее частиц до 5–7 мкм, что дает определенные преимущества в производстве лекарственных форм [99]. Тщательные токсикологические исследования, проведенные американскими авторами, показали полное отсутствие негативных эффектов длительного приема препаратов МКЦ со средним размером частиц 6 мкм в ежедневной дозе до 5 г/кг массы тела, что соответствует дозе для человека порядка 350 г/сут, т. е. в 10 раз превышает оптимальное количество пищевых волокон в суточной диете. При этом современными методами исследований не обнаружено ни одной частицы МКЦ за пределами ЖКТ [100]. Точно такие же результаты дали исследования токсичности ацетата целлюлозы в дозе 5 г/(кг • сут) [101], что практически устраняет опасения в отношении попадания этих частиц в кровоток за счет вышеупомянутого эффекта Хербст-Фолькхаймера [69, 70]. МКЦ и некоторые другие дериваты хлопковых волокон представляют большой интерес для использования их как в качестве отдельных энтеросорбентов, так и в комбинации с другими материалами.

Наиболее распространенным в странах СНГ энтеросорбентом на основе пищевых волокон является полифепан, выпускаемый в виде порошков, пасты и гранул, получаемый путем гидролиза древесины. Полифепан состоит в среднем на 80% из гетероцепочечного природного полимера лигнина и на 20% из регулярного линейного полимера гидроцеллюлозы. Основными структурными единицами лигнина являются метоксилированные производные фенилпропана, а гидроцеллюлозы — звенья 1,5-ангидро- $\beta$ -D-глюкопиранозы [102, 103]. Суммарный объем пор полифепана по данным ртутной порометрии составляет 0,8–1,3 см<sup>3</sup>/г, однако это отнюдь не сорбционные микропоры, а макропоры с радиусом порядка 1000 мкм. Поэтому удельная сорбционная поверхность этого материала не превышает обычно 20 м<sup>2</sup>/г. В этой связи сравнительно высокая сорбционная активность полифепана по отношению к некоторым красителям (до 80 мг/г для метиленового синего) обусловлена скорее хемосорбцией, чем Ван-дер-Ваальсовым взаимодействием. Хотя основным механизмом поглощающего действия полифепана является не адсорбция, а абсорбция, некоторая его селективность по отношению к холестерину, биогенным аминам и азотистым шлакам все-таки наблюдается [104]. Коэффициенты распределения

цезия и стронция между их модельными растворами и энтеросорбентом достигают 400–900, а сорбция микроорганизмов из культуральных сред — 108 кл./г препарата [105].

Полифепан обладает хорошими гепатопротекторными свойствами при печеночной недостаточности, вызванной токсическим гепатитом или механической желтухой [106, 107], снижает активность протеаз в сыворотке крови и концентрацию молекул средней массы приблизительно в той же степени, что и низкоактивный углеродный энтеросорбент ваулен [108, 109]; ограничивает всасывание кишечных токсинов при перитоните [8], снижает усвояемость холестерина при гиперхолестериновой диете [110] и, так же как МКЦ, улучшает липидный профиль у крыс с гиперлипидемией [111]. Интересными являются данные о снижении под влиянием полифепана содержания биогенных аминов на модели аллергического бронхоспазма, а также о предотвращении транслокации интестинальной микрофлоры при острой кровопотере [112, 113]. Цитопротекторные свойства полифепана связаны, вероятно, с адгезивными свойствами его мелкодисперсных взвесей, а улучшение качества пищеварения — с адсорбцией панкреатических энзимов и усилением пищеварения в пищевом комке.

К пищевым волокнам относятся также и энтеросорбенты на основе пектина, имеющие приблизительно такую же связывающую активность в отношении желчных кислот и гиполипидемическое действие, что и МКЦ или полифепан [114]. Пектиновые энтеросорбенты, и прежде всего яблочный пектин, успешно используются также для удаления из организма некоторых тяжелых металлов и радионуклидов [115–117]. Аналогичными свойствами обладают и энтеросорбенты на основе альгинатов, извлекаемых из морских водорослей: например, альгисорб переводит содержащийся в молоке радиоактивный стронций в нерастворимый комплекс, препятствуя тем самым абсорбции этого радионуклида в кишечнике и отложению его в костной ткани [118, 119]. Альгисорб может быть использован также для профилактики накопления радиоактивных рутения и цезия [120, 121]. Как энтеросорбент общедетоксицирующего действия, альгисорб, подобно активированному углю, полезен для профилактики токсических стрессов у персонала атомных подводных лодок [122].

Еще один энтеросорбент на основе морепродуктов — зостерин — демонстрирует определенные позитивные свойства при включении его в диету животных с экспериментальным нефрокальцинозом и у пациентов с пиелонефритом [123, 124]. В эффективности всех трех упомянутых энтеросорбентов (пектина, альгисорба и зостерина), кроме биологической активности, обу-

словленной их свойствами как пищевых волокон, важную роль играет также комплексобразующий потенциал.

К разряду пищевых волокон, несомненно, следует отнести и энтеросорбенты на основе азотсодержащих полисахаридов хитина и хитозана. Структура хитина очень похожа на структуру целлюлозы. Однако базисной единицей в этом случае является 2-ацетиламино-2-дезоксиглюкопирана, связываемая гликозидными мостиками. В отличие от хитина, аминогруппы в хитозане в большинстве своем не ацетилированы [125]. Содержится хитин в панцирях ракообразных и клеточных стенках шляпочных грибов, причем внешняя поверхность хитиновых микрофибрилл может достигать нескольких сотен метров на 1 г массы, создавая благоприятные условия для связывания этим биополимером ряда тяжелых металлов и радионуклидов.

Большой интерес в последнее время вызвали дехолестеринизирующее и делипидизирующее действие препаратов хитина, а также антиагрегантный эффект сульфированных дериватов хитозана [126]. Производные хитина используются также в качестве переносчиков лекарственных средств и местно, для лечения ран и ожогов [127, 128]. Антитоксическая активность хитозана, равно как и синтетического пиперидолсодержащего адсорбента ихант, показана на модели тяжелого радиационно-термического поражения у крыс [129, 130]. Положительный эффект хитинсодержащего энтеросорбента микотон отмечен при комплексном лечении обтуративной желтухи неопухолевого генеза [131]. Активно изучаются в настоящее время механизмы гипохолестеринемического, гипополипидемического и антиоксидантного действия порошков сушеных тел устричных грибов *Pleurotus ostreatus* и полученных из них водно-этанольных экстрактов [132–135].

### 5. Комбинированные энтеросорбенты

Примерами этих сорбентов являются упомянутые уже препараты поли-карая на основе смолы дерева карая и поливинилпирролидона, а также углерод-минеральный энтеросорбент СУМС-1 и препарат ультрасорб. Энтеросорбент СУМС-1 представляет собой сферические гранулы пористого силикагеля, покрытые пиролитическим углеродом (до 15 весовых %) с размером частиц 0,1–2,0 мм, суммарным объемом пор по бензолу 0,5 см<sup>3</sup>/г и небольшой удельной поверхностью (200–300 м<sup>2</sup>/г). Последнее и определяет незначительную поглотительную способность препарата в отношении веществ малой и средней молекулярной массы (например, 15 мг/г по метиленовому синему). Однако в силу наличия крупных макропор СУМС-1 достаточно хорошо сорбирует кишечные бактерии и их ток-

сины [136, 137]. Длительный прием энтеросорбента СУМС-1 способствует увеличению числа и высоты микроворсинок в тонком кишечнике, активизации митохондриального аппарата энтероцитов и, вероятно, общему повышению их адаптивного потенциала [138]. Прием этого энтеросорбента на фоне интенсивной противотуберкулезной терапии снижает уровень перекисного окисления липидов, влияет на форму фармакокинетических кривых для изониазидов без изменения суммарной площади под ними и ослабляет лекарственную резистентность к некоторым видам антибиотиков [139]. Так же как и многие другие энтеросорбенты, СУМС-1 смягчает гистологические и биохимические последствия экспериментальной обструкции желчных протоков [140]. При радиационно-термических поражениях назначение этого энтеросорбента смягчает проявления синдрома эндогенной интоксикации и ускоряет восстановление морфофункциональных характеристик кишечного эпителия у крыс [141].

Комбинированный энтеросорбент ультрасорб представляет собой смесь окисленного порошка активированного угля и глинистого минерала палыгорскита, модифицированного ферроцианидом меди, в соотношении 2:3. Окисленный уголь в качестве катионообменника несет на своей поверхности в расчете на 1 г массы порядка 0,7 мэкв K<sup>+</sup>, 0,4 мэкв Mg<sup>2+</sup> и Zn<sup>2+</sup>. Этот препарат, обладающий незначительной общей сорбционной активностью, тем не менее интересен как своими свойствами отдавать в организм полезные микроэлементы, так и высоким сродством к свинцу и некоторым другим металлам и радионуклидам, в том числе и к радиоцезию [142]. Последнее обстоятельство позволило успешно применить его для профилактики абсорбции радиоцезия из кишечника в условиях кормления животных радиоактивными кормами [143].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разнообразие медицинских препаратов и пищевых добавок, объединяемых в настоящее время под общим названием «энтеросорбенты», обогатило классические представления о механизмах действия энтеросорбции, первоначально декларированные применительно к активированному углероду, еще несколькими важными деталями:

- 1) сведениями об обволакивающих и цитопротекторных свойствах энтеросорбентов;
- 2) данными о структуризации кишечного содержимого с образованием агрегатов и флоккулятов, содержащих кишечные патогены, а также о прямом бактерицидном и вирицидном действии энтеросорбентов;

3) представлениями о комплексообразовании и хелатировании как о важных механизмах энтеросорбционных эффектов.

Практически все энтеросорбенты обладают способностью к дистантному действию, выражающемуся в появлении изменений тех или иных биохимических параметров в органах и тканях, удаленных от ЖКТ. Важнейшими из этих дистантных влияний являются, вероятно, гепатопротекторный, антихолестеринемический и, особенно, иммуномодифицирующий эффекты, связанные, например, с уменьшением антигенного белкового давления на прикишечный лимфатический аппарат благодаря повышению качества гидролиза белков в пищевом комке.

Эти представления, активно развиваемые группой, возглавляемой Н.А.Беляковым [8, 104, 110], находят веское подтверждение, в частности, в исследованиях японских авторов, применявших микрокристаллический синтетический уголь сферической грануляции AST-120 для лечения терминальной формы почечной недостаточности. В их работах показано, например, что снижение плазменной концентрации белоксвязанного уремического токсина индоксилсульфата, вызванное энтеросорбцией, замедляет прогрессию гломерулярного склероза и экспрессию фактора роста TGF- $\beta_1$  [144]. В целом, по данным «array»-анализа экспрессии генов, применение энтеросорбента AST-120 у крыс с моделью хронической уремии существенно меняет профиль активности генов в клетках пораженных почек [145].

Важно отметить, что классическим свойством энтеросорбентов является их способность не проникать через слизистую оболочку ЖКТ, т. е. не иметь системной фармакокинетики. Исходя из этого фундаментального свойства, энтеросорбенты скорее можно отнести к разряду биоматериалов, чем к разряду лекарственных средств. В то же время присутствие энтеросорбентов в пределах ЖКТ способно наложить свой отпечаток на фармакокинетику других лекарственных средств и привести к заметному изменению системной концентрации целого ряда важнейших продуктов жизнедеятельности организма. В свете этого можно считать, что энтеросорбенты обладают импринтным («отпечаточным») типом фармакокинетики. Если же энтеросорбент является одновременно и носителем абсорбируемых слизистой оболочкой ЖКТ и (или) растворимых в кишечном содержимом БАВ, то этот

препарат, несомненно, относится к разряду лекарственных средств.

При разработке комбинированных энтеросорбентов всегда нужно иметь в виду совместимость объединяемых компонентов, т. е. отсутствие эффектов взаимного гашения полезных характеристик отдельных составляющих, а также целесообразность их одновременного приема вместо обычно используемого раздельного, как, например, это принято в отношении глин (назначаются за 15–20 мин до еды) и углеродных энтеросорбентов (назначаются через 1–1,5 ч после еды).

В целом следует заметить, что для лучшего понимания механизмов действия отдельных видов энтеросорбентов, а следовательно и для более рационального их лечебного применения необходимо иметь достаточно сложные и объемистые описания свойств каждого из них, получаемые в рамках стандартизированных методических подходов.

В состав такого профиля энтеросорбентов должны входить:

1) изучение изотерм и кинетических кривых поглощения этими материалами маркерных веществ с различной молекулярной массой и зарядовыми характеристиками;

2) изучение поглотительной активности в отношении типичных экзогенных токсинов и ксенобиотиков, включая некоторые канцерогены;

3) изучение адсорбции белков и энзимов с исследованием их функциональной активности в иммобилизованном виде;

4) изучение сорбции естественных компонентов пищеварительных соков и дериватов компонентов диеты, включая желчные кислоты, свободные жирные кислоты, аминокислоты, моносахариды и т. д.;

5) изучение связывающей активности в отношении эндо- и экзотоксинов, бактерий и вирусов;

6) исследования поглотительной способности в средах с различными рН, имитирующими рН желудочного и кишечного содержимого;

7) тщательная оценка органолептических свойств сорбентов и их композитов.

Проведение перечисленных исследований, наряду с изучением активности энтеросорбентов в отношении самого широкого круга моделируемых на животных патологических состояний и заболеваний, будет способствовать более обоснованному и эффективному применению этой важнейшей группы лечебных средств в широкой клинической практике.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Николаев В.Г., Стрелко В.В., Коровин Ю.Ф. и др. Теоретические основы и практическое применение метода энтеросорбции // Сорбционные методы детоксикации и иммунокоррекции в медицине: Тез. докл. — Харьков, 1982. — С. 112–114.

2. *Nikolaev V.G.* Enterosorption // Proceedings of the Fifth Int. Symp. on Hemoperfusion and Artificial Organs / Eds. T.M.S.Chang, H.Bing-Lin.— Tianjin: China Academic Publishers, 1984.— P. 87–99.
3. *Nikolaev V.G.* Peroral Application of synthetic activated charcoal in USSR // *Biomat., Art. Cells, Art. Org.*— 1990.— Vol. 18, № 4.— P. 555–568.
4. *Земсков В.С., Шор-Чудновский М.Е., Карпель Н.Т.* О возможном механизме лечебного эффекта энтеросорбции // *Клин. хир.*— 1988.— № 3.— С. 61–62.
5. *Dillon E.C. Jr., Wilton J.H., Barlow J.C., Watson W.A.* Large surface area activated charcoal and the inhibition of aspirin absorption // *Ann. Emerg. Med.*— 1989.— Vol. 18, № 5.— P. 547–552.
6. *Roberts J.R., Gracely E.J., Schoffstall J.M.* Advantage of high-surface-area charcoal for gastrointestinal decontamination in a human acetaminophen ingestion model // *Acad. Emerg. Med.*— 1997.— Vol. 4, № 3.— P. 167–174.
7. *Remmert H.P., Olling M., Slob W. et al.* Comparative antidotal efficacy of activated charcoal tablets, capsules and suspension in healthy volunteers // *Europ. J. Clin. Pharmacol.*— 1990.— Vol. 39, № 5.— P. 501–505.
8. *Беляков Н.А., Михайлович В.А., Соломенников А.В. и др.* Проницаемость кишечника на фоне энтеросорбции при перитоните // *Эфферентная терапия.*— 1995.— Т. 1, № 1.— С. 44–48.
9. *Чмель В.Б., Скиба В.В., Скальный А.В.* Энтеросорбция в комплексном лечении больных обтурационной желтухой и холангитом // *Клин. хир.*— 1985.— № 9.— С. 64–65.
10. *Casdorph H.R.* Hypercholesteremia. Treatment with cholestyramine, a bile acid sequestering resin // *Calif. Med.*— 1967.— Vol. 106, № 4.— P. 293–295.
11. *Heimer G.M., Englund D.E.* Enterohepatic recirculation of oestriol: inhibition by activated charcoal // *Acta Endocrinol. (Copenh).*— 1986.— Vol. 113, № 1.— P. 93–95.
12. *Al-Meshal M.A., el-Sayed Y.M., al-Angary A.A., al-Dardiri M.M.* Effect of oral activated charcoal on propranolol pharmacokinetics following intravenous administration to rabbits // *J.Clin. Pharm. Ther.*— 1993.— Vol. 18, № 1.— P. 39–44.
13. *Bradberry S.M., Vale J.A.* Multiple-dose activated charcoal: a review of relevant clinical studies // *J. Toxicol. Clin. Toxicol.*— 1995.— Vol. 33, № 5.— P. 407–416.
14. *Николаев В.Г.* Метод гемокарбоперфузии в эксперименте и клинике.— Киев: Наукова думка, 1984.— 359 с.
15. *Беляков Н.А., Мартынюк В.В., Фридман М.Х.* Особенности применения энтеросорбции в предоперационном периоде у больных раком толстой кишки // *Энтеросорбция / Под ред. Н.А.Белякова.*— Л.: Центр сорбционных технологий, 1991.— С. 88–92.
16. *Николаев В.Г., Стрелко В.В.* Гемосорбция на активированных углях.— Киев: Наукова думка, 1979.— 285 с.
17. *Adachi S., Yamanaka T., Hayashi S. et al.* Preparation of peptide mixture with high Fischer ratio from protein hydrolysate by adsorption on activated carbon // *Bioseparation.*— 1992–93.— Vol. 3, № 4.— P. 227–232.
18. *Sparks K., Mason N., Naier P. et al.* Removal of uremic waste metabolites from intestinal tract by encapsulated carbon and oxidized starch // *Theur. Amer. Soc. Int. Organs.*— 1971.— Vol. 22.— P. 229–235.
19. *Bradley S.G.* Cellular and molecular mechanisms of action of bacterial endotoxins // *Ann. Rev. Microbiol.*— 1979.— Vol. 33.— P. 67–94.
20. *Hori Y., Ohyanagi H.* Protective effect of the intravenous administration of ursodeoxycholic acid against endotoxemia in rats with obstructive jaundice // *Surg. Today.*— 1997.— Vol. 27, № 2.— P. 140–144.
21. *Вирченко С.Б., Повжиткова М.С., Лысенко М.К., Кожекова Т.Н.* Адсорбция пепсина желудочного сока активированным углем // *Физиол. журн.*— 1986.— Т. 32, № 3.— С. 293–297.
22. *Nikolaev V.G., Sarnatskaya V.V., Eretskaya E.V. et al.* Physical and biological modification of carbonic sorbents // *J. Clin. Materials.*— 1992.— Vol. 11, № 1–4.— P. 125–128.
23. *Nikolaev V.G., Makhorin K.E., Sergeev V.P.* Theoretical aspects of carbon adsorbent application for detoxification // *Biomat., Art. Cells, Art. Org.*— 1987.— Vol. 15, № 1.— P. 59–67.
24. *Вайнштейн С.Г., Масик А.М., Черно Н.К., Дудкин М.С.* Пищевые волокна и литогенный потенциал желчи // *Тер. арх.*— 1986.— Т. 58, № 2.— С. 83–86.
25. *Вайнштейн С.Г., Жулкевич И.В., Дудкин М.С., Черно Н.К.* Пищевые волокна как модификаторы гомеостаза у больных сахарным диабетом // *Тер. арх.*— 1987.— Т. 59, № 11.— С. 29–31.
26. *Eastwood M.A., Morris E.R.* Physical properties of dietary fiber that influence physiological function: a model for polymers along the gastrointestinal tract // *Amer. J. Clin. Nutr.*— 1992.— Vol. 55, № 2.— P. 436–442.
27. *Dedrick R.L., Vantoch P., Gombos E.A. et al.* Kinetic of activated carbon kidney // *Trans. Amer. Soc. Artif. Intern. Organs.*— 1967.— Vol. 13.— P. 236–242.
28. *Smith R.C.* Degradation of uric acid and 3-ribosyluric acid during treatment with charcoal // *Microch. J.*— 1967.— Vol. 26.— P. 387–393.
29. *Tijssen J., Kaptein J., Feigen I. et al.* Conversion of creatinine in the presence of activated carbon // *Artificial Organs / Eds. R.Kennedy et al.*— London, 1977.— P. 158–163.
30. *Strelko V., Korovin Yu., Nikolaev V. et al.* Uncoated carbon SCN for direct hemoperfusion // *Hemoperfusion and artificial organs / Eds. E.Piskin, T.M.S.Chang.*— Ankara, 1982.— P. 144–146.
31. *Sarnatskaya V.V., Lindup W.E., Walther P. et al.* Albumine, bilirubine and activated carbon: new edges of an old triangle // *Art. Cells, Blood Substit. and Immobil. Biotechnol.*— 2002.— № 2.— P. 113–126.
32. *Dorf G., Licht H., Namias A., Paraf A.* Action of Poly-Karaya in functional colopathies. Results of a multicenter study of 114 patients // *Med. Chir. Dig.*— 1981.— Vol. 10, № 6.— P. 533–538.

33. *Heel R.C., Brogden R.N., Pakes G.E. et al.* Colestipol: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in patients with hypercholesterolaemia // *Drugs.*— 1980.— Vol. 19, № 3.— P. 161–180.
34. *Nakamura T., Matsuzawa Y.* Drug treatment of hyperlipoproteinemia: bile acid-binding resins // *Nippon Rinsho.*— 1994.— Vol. 52, № 12.— P. 3266–3270.
35. *Steinmetz K.L.* Colesevelam hydrochloride // *Amer. J. Health Syst. Pharm.*— 2002.— Vol. 59, № 10.— P. 932–939.
36. *Prince D.M., Welschenbach M.A.* Olestra: a new food additive // *J. Amer. Diet. Assoc.*— 1998.— Vol. 98, № 5.— P. 565–569.
37. *Daher G.C., Cooper D.A., Zorich N.L. et al.* Olestra ingestion and dietary fat absorption in humans // *J. Nutrition.*— 1997.— Vol. 127, № 8.— P. 1694S–1698S.
38. *Jacobson M.F., Brown M.A., Whorton E.B.Jr.* Gastrointestinal symptoms following olestra consumption // *J.A.M.A.*— 1998.— Vol. 280, № 4.— P. 325–327.
39. *Barlam T.F., McCloud E.* Severe gastrointestinal illness associated with olestra ingestion // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*— 2003.— Vol. 37, № 1.— P. 95–96.
40. *Thomson A.B., Hunt R.H., Zorich N.L.* Review article: olestra and its gastrointestinal safety // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 1998.— Vol. 12, № 12.— P. 1185–1200.
41. *Freston J.W., Ahnen D.J., Czinn S.J.* Review and analysis of the effects of olestra, a dietary fat substitute, on gastrointestinal function and symptoms // *Regul. Toxicol. Pharmacol.*— 1997.— Vol. 26, № 2.— P. 210–218.
42. *Cheskin L.J., Miday R., Zorich N., Filloon T.* Gastrointestinal symptoms following consumption of olestra or regular triglyceride potato chips: a controlled comparison // *J.A.M.A.*— 1998.— Vol. 279, № 4.— P. 150–152.
43. *Burks A.W., Christie L., Althage K.A. et al.* Randomized, double-blind, placebo-controlled, food allergy challenge to olestra snacks // *Regul. Toxicol. Pharmacol.*— 2001.— Vol. 34, № 2.— P. 178–181.
44. *Moser G.A., McLachlan M.S.* A non-absorbable dietary fat substitute enhances elimination of persistent lipophilic contaminants in humans // *Chemosphere.*— 1999.— Vol. 39, № 9.— P. 1513–1521.
45. *Geusau A., Tschachler E., Meixner M. et al.* Olestra increases faecal excretion of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin // *Lancet.*— 1999.— Vol. 354, № 9186.— P. 1266–1267.
46. *Geusau A., Schmaldienst S., Derfler K. et al.* Severe 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) intoxication: kinetics and trials to enhance elimination in two patients // *Arch. Toxicol.*— 2002.— Vol. 76, № 5–6.— P. 316–325.
47. *Слинякова И.Б., Денисова Т.И.* Кремнийорганические адсорбенты. Получение, свойства, применение.— Киев: Наукова думка, 1988.— 258 с.
48. *Shevchenko Yu.N., Dushanin B.M., Yashina N.I.* New silicon compounds — porous organosilicon matrices for technology and medicine // *Silicon for the chemical industry.*— Sandefjord — Norway, 1996.— P. 114–116.
49. *Попов В.Д., Собко И.В., Самодумова И.М.* Эффективность полиметилсилоксана как гемосорбента в экспериментах с обтурационной желтухой // *Клин. хир.*— 1997.— № 7–8.— С. 87–89.
50. *Николаева Л.Г., Григорьев А.В., Знаменский В.А. и др.* Экспериментальное изучение эффективности энтеросорбентов при сальмонеллезе // *Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол.*— 1994.— № 2.— С. 7–11.
51. *Барбова А.И.* Сорбция ротавирусов человека и животных энтеросгелем // *Микробиол. журн.*— 1995.— Т. 57, № 5.— С. 52–57.
52. *Найда И.В., Западнюк В.И., Повстаной Н.Е. и др.* Возрастные особенности естественных механизмов детоксикации и лечебное действие энтеросгеля при ожоговой болезни // *Клин. хир.*— 1993.— № 9–10.— С. 53–56.
53. *Грек О.Р., Мишенина С.В., Пупышев А.Б.* Протективное действие энтеросгеля на лизосомы печени крыс при введении комплекса цитостатических препаратов // *Бюл. exper. биол.*— 2002.— Т. 134, № 10.— С. 413–417.
54. *Беляева О.О., Шевченко Ю.М.* Застосування композиційного біокремнійорганічного сорбційного препарату імосдиніту для лікування анаеробної інфекції в хірургії // *Клін. хир.*— 1998.— № 12.— С. 23–27.
55. *Курицук К.В., Пантюк О.О. та ін.* Энтеросорбент «Силикс».— Київ: Біофарма, 2000.— 16 с.
56. *Полимеры в фармации* / Под ред. А.И.Тенцовой, М.Т.Ильющина.— М.: Медицина, 1985.— 252 с.
57. *Медицинская химия и клиническое применение диоксида кремния* / Под ред. А.А.Чуйко.— Киев: Наукова думка, 2003.— 415 с.
58. *Hamdani K., Cheng K.L.* Adsorption of biochemically significant phosphates on silica // *Coll. and Surf.*— 1992.— Vol. 63.— P. 29–31.
59. *Власова Н.Н., Белякова Л.А., Головкова Л.П. и др.* Адсорбция желчных кислот на высокодисперсной поверхности Силикса // *Журн. физ. химии.*— 2003.— Т. 77, № 5.— С. 1–4.
60. *Полеся Т.Л.* Экспериментальное исследование гиполипидемического действия и безвредности энтеросорбента полисорба: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Винница, 1992.— 18 с.
61. *Кудриш И.К., Титова Л.В., Цимберг Е.А.* Влияние аэросилов на рост *Azotobacter chroococcum* // *Микробиол. журн.*— 1993.— Т. 55, № 1.— С. 38–42.
62. *Бондарчук О.И.* Механизмы антисептического действия Полисорба // *Актуальные проблемы клинической фармакологии*, 1998.— С. 228–229.
63. *Harley J.D., Margolis J.* Hemolytic activity of colloidal silica // *Nature.*— 1961.— Vol. 189.— P. 1010–1011.
64. *Галаган Н.П., Исаров А.В., Богомаз В.И., Чуйко А.А.* Взаимодействие дисперсного кремнезема с поверхностью репродуктивной клетки и плазмой семенной жидкости быка // *Укр. биохим. журн.*— 1988.— Т. 60, № 5.— С. 67–71.

65. *Warszawsky D., Reilman R., Cheu J. et al.* Influence of particle dose on the cytotoxicity of hamster and rat pulmonary alveolar macrophage in vitro // *J. Toxicol. Environ. Health.*— 1994.— Vol. 42, № 4.— P. 407–421.
66. *Elias Z., Poirrot O., Daniere M.C. et al.* Cytotoxic and transforming effects of silica particles with different surface properties in Syrian hamster embryo (SHE) cells // *Toxicol. in Vitro.*— 2000.— Vol. 14, № 5.— P. 409–422.
67. *Johnston C.J., Driscoll K.E., Finkelstein J.N. et al.* Pulmonary chemokine and mutagenic responses in rats after subchronic inhalation of amorphous and crystalline silica // *Toxicol. Sci.*— 2000.— Vol. 56, № 2.— P. 405–413.
68. *Pandurangi R.S., Seehra M.S., Razzaboni B.L., Bolsaitis P.* Surface and bulk infrared modes of crystalline and amorphous silica particles: a study of the relation of surface structure to cytotoxicity of respirable silica // *Environ. Health Perspect.*— 1990.— Vol. 86.— P. 327–336.
69. *Prokop O.* The Herbst-Volkheimer effect // *Kitasato Arch. Exp. Med.*— 1990.— Vol. 63, № 1.— P. 1–6.
70. *Volkheimer G.* Persorption of microparticles // *Pathologe.*— 1993.— Vol. 14, № 5.— P. 247–252.
71. *Коваленко В.Л., Лесных А.Ю., Каточкова И.М., Ефремов О.Т.* Микроэмболия легких частицами синтетического полимерного препарата «Полисорб» при лечении послеродового эндометрита // *Арх. патол.*— 2000.— Т. 62, № 3.— С. 46–48.
72. *Wilson M.J.* Clay mineralogical and related characteristics of geophagic materials // *J. Chem. Ecol.*— 2003.— Vol. 29, № 7.— P. 1525–1547.
73. *Dominy N.J., Davoust E., Minekus M.* Adaptive function of soil consumption: an in vitro study modeling the human stomach and small intestine // *J. Exp. Biol.*— 2004.— Vol. 207, Pt. 2.— P. 319–324.
74. *Дехтярева И.И., Опанасюк Н.Д., Голота О.В. и др.* Применение смекты для лечения основных заболеваний пищеварительного канала // *Лік. справа.*— 1994.— № 9–12.— С. 88–92.
75. *Rateau J.G., Morgant G., Droy-Priot M.T., Parier J.L.* A histological, enzymatic and water-electrolyte study of the action of smectite, a mucoprotective clay, on experimental infectious diarrhoea in the rabbit // *Curr. Med. Res. Opin.*— 1982.— Vol. 8, № 4.— P. 233–241.
76. *Черненко В.В., Харченко Н.В.* Влияние смекты на цитопротективные свойства слизистой оболочки пищеварительного канала // *Лік. справа.*— 2001.— № 5–6.— С. 164–166.
77. *Clark K.J., Sarr A.B., Grant P.G. et al.* In vitro studies on the use of clay, clay minerals and charcoal to adsorb bovine rotavirus and bovine coronavirus // *Vet. Microbiol.*— 1998.— Vol. 63, № 2–4.— P. 137–146.
78. *Martirosian G., Rouyan G., Zalewski T., Meisel-Mikolajczyk F.* Dioctahedral smectite neutralization activity of *Clostridium difficile* and *Bacteroides fragilis* toxins in vitro // *Acta Microbiol. Pol.*— 1998.— Vol. 47, № 2.— P. 177–183.
79. *Fioramonti J., Fargeas M.J., Bueno L.* Action of T-2 toxin on gastrointestinal transit in mice: protective effect of an argillaceous compound // *Toxicol. Lett.*— 1987.— Vol. 36, № 3.— P. 227–232.
80. *Madden U.A., Stahr H.M., Stino F.K.* The effect on performance and biochemical parameters when soil was added to aflatoxin-contaminated poultry rations // *Vet. Hum. Toxicol.*— 1999.— Vol. 41, № 4.— P. 213–221.
81. *Zhuang L., Ma Z., Liu T.* Effect of anti-endotoxin therapy on vaso-active substances in decompensated liver cirrhosis // *Zhonghua. Gan. Zang. Bing. Za Zhi.*— 2000.— Vol. 8, № 2.— P. 94–95.
82. *Gonzalez R., de Medina F.S., Martinez-Augustin O. et al.* Anti-inflammatory effect of diosmectite in hapten-induced colitis in the rat // *Brit. J. Pharmacol.*— 2004.— Vol. 141, № 6.— P. 951–960.
83. *Giese W.W.* Countermeasures for reducing the transfer of radiocesium to animal derived foods // *Sci. Total Environ.*— 1989.— Vol. 85.— P. 317–327.
84. *Unsworth E.F., Pearce J., McMurray C.H. et al.* Investigations of the use of clay minerals and prussian blue in reducing the transfer of dietary radiocaesium to milk // *Sci. Total Environ.*— 1989.— Vol. 85.— P. 339–347.
85. *Дудкин М.С., Щелкунов Л.Ф.* Об использовании термина «пищевые волокна» и их классификация // *Вопр. питания.*— 1997.— № 3.— С. 42–43.
86. *Joshi S., Agte V.* Digestibility of dietary fiber components in vegetarian men // *Plant Foods Hum. Nutr.*— 1995.— Vol. 48, № 1.— P. 39–44.
87. *Slavin J.L., Brauer P.M., Marlett J.A.* Neutral detergent fiber, hemicellulose and cellulose digestibility in human subjects // *J. Nutr.*— 1981.— Vol. 111, № 2.— P. 287–297.
88. *Holloway W.D., Tasman-Jones C., Lee S.P.* Digestion of certain fractions of dietary fiber in humans // *Amer. J. Clin. Nutr.*— 1978.— Vol. 31, № 6.— P. 927–930.
89. *Holloway W.D., Tasman-Jones C., Bell E.* The hemicellulose component of dietary fiber // *Amer. J. Clin. Nutr.*— 1980.— Vol. 33, № 2.— P. 260–263.
90. *Slavin J.L.* Dietary fiber: classification, chemical analyses, and food sources // *J. Amer. Diet. Assoc.*— 1987.— Vol. 87, № 9.— P. 1164–1171.
91. *Omoruyi F., Adamson I.* Digestive and hepatic enzymes in streptozotocin-induced diabetic rats fed supplements of dikanut (*Irvingia gabonensis*) and cellulose // *Ann. Nutr. Metab.*— 1993.— Vol. 37, № 1.— P. 14–23.
92. *Vaugelade P., Hoebler C., Bernard F. et al.* Non-starch polysaccharides extracted from seaweed can modulate intestinal absorption of glucose and insulin response in the pig // *Reprod. Nutr. Dev.*— 2000.— Vol. 40, № 1.— P. 33–47.
93. *Ullrich I.H.* Evaluation of a high-fiber diet in hyperlipidemia: a review // *J. Amer. Coll. Nutr.*— 1987.— Vol. 6, № 1.— P. 19–25.
94. *Данилова Е.И., Дудкин М.С., Щелкунов Л.Ф., Фомичев А.А.* Сорбция холевой кислоты пищевыми волокнами // *Вопр. питания.*— 1996.— № 1.— С. 30–33.



95. *Ta C.A., Zee J.A., Desrosiers T. et al.* Binding capacity of various fibre to pesticide residues under simulated gastrointestinal conditions // *Food Chem. Toxicol.*— 1999.— Vol. 37, № 12.— P. 1147–1151.
96. *Ferguson L.R., Robertson A.M., Watson M.E. et al.* The adsorption of a range of dietary carcinogens by alpha-cellulose, a model insoluble dietary fiber // *Mutat. Res.*— 1993.— Vol. 319, № 4.— P. 257–266.
97. *Eastwood M.A., Morris E.R.* Physical properties of dietary fiber that influence physiological function: a model for polymers along the gastrointestinal tract // *Amer. J. Clin. Nutr.*— 1992.— Vol. 55, № 2.— P. 436–442.
98. *Вульф Е.В., Малаева О.Ф.* Мировые ресурсы полезных растений.— Л.: Наука, 1969.— 366 с.
99. *Ishikawa T., Mukai B., Shiraishi S. et al.* Preparation of rapidly disintegrating tablet using new types of microcrystalline cellulose (PH-M series) and low substituted-hydroxypropylcellulose or spherical sugar granules by direct compression method // *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo).*— 2001.— Vol. 49, № 2.— P. 134–139.
100. *Kotkoskie L.A., Butt M.T., Selinger E. et al.* Qualitative investigation of uptake of fine particle size microcrystalline cellulose following oral administration in rats // *J. Anat.*— 1996.— Vol. 189, № 3.— P. 531–535.
101. *Thomas W.C., McGrath L.F., Vaarson K.A. et al.* Subchronic oral toxicity of cellulose acetate in rats // *Food Chem. Toxicol.*— 1991.— Vol. 29, № 7.— P. 453–458.
102. *Чудаков М.И.* Промышленное использование лигнина.— М., 1983.— 200 с.
103. *Леванова В.П.* Лечебный лигнин.— СПб.: Центр сорбционных технологий, 1992.— 136 с.
104. *Энтеросорбция* / Под ред. Н.А.Белякова.— Л.: Центр сорбционных технологий, 1991.— 329 с.
105. *Леванова В.П., Исаева Л.В., Артемьева И.С. и др.* Природные лигниновые сорбенты // *Эфферентная терапия.*— 1995.— Т. 1, № 1.— С. 54–57.
106. *Венгеровский А.И., Головина Е.Л., Буркова В.Н., Саратиков А.С.* Энтеросорбенты усиливают гепатопротекторное действие эпилора при экспериментальном токсическом гепатите // *Эксперим. клин. фармакол.*— 2001.— Т. 64, № 1.— С. 46–48.
107. *Торизов Е.Г., Beliakov N.A., Malachev M.M. et al.* Experimental and clinical validation of using enterosorption in mechanical jaundice // *Vestn. Khir.*— 1995.— Vol. 154, № 3.— P. 100–103.
108. *Беляков Н.А., Шугаев А.И., Мусаишайхов Х.Т. и др.* Экспериментальное обоснование энтеросорбции при остром панкреатите // *Вестн. хир.*— 1987.— № 6.— С. 29–31.
109. *Шугаев А.И., Беляков Н.А., Мусаишайхов Х.Т. и др.* Сравнительная оценка эффективности энтеросорбентов полифепана и ваулена в лечении острого экспериментального панкреатита // *Пат. физиол.*— 1987.— № 2.— С. 52–53.
110. *Ремезова О.В., Беляков Н.А.* Энтеросорбция при экспериментальной гиперлипидемии // *Эфферентная терапия.*— 1995.— Т. 1, № 2.— С. 38–41.
111. *Ремезова О.В., Беляков Н.А., Трофанов В.Ф. и др.* Сравнение активности природных и синтетических энтеросорбентов при экспериментальной гиперлипидемии // *Вопр. питания.*— 1992.— № 5–6.— С. 52–55.
112. *Алмагамбетов К.Х., Бондаренко В.М., Горская Е.М. и др.* Профилактика транслокации кишечной микрофлоры после выведения организма из терминального состояния // *Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол.*— 1992.— № 5–6.— С. 11–14.
113. *Беляков Н.А., Папп М.О., Соломенников А.В.* Энтеросорбция как метод коррекции уровня биогенных аминов при экспериментальном бронхоспазме // *Бюл. эксперим. биол.*— 1993.— Т. 115, № 1.— С. 35–36.
114. *Фролькис А.В.* Энтеросорбент полифепам в лечении заболеваний органов пищеварительной системы // *Тер. арх.*— 1997.— № 2.— С. 76–80.
115. *Трахтенберг И.М., Литенко В.А., Деревяго И.Б. и др.* Применение пектинсодержащих энтеросорбентов при воздействии радионуклидов и тяжелых металлов // *Врач. дело.*— 1992.— № 5.— С. 29–33.
116. *Соболев М.Б., Хацкель С.Б., Мурадов А.Ю.* Энтеросорбция некрахмальными полисахаридами как метод лечения детей с меркуриализмом // *Вопр. пит.*— 1999.— Т. 68, № 1.— С. 28–30.
117. *Nesterenko V.B., Nesterenko A.V., Babenko V.I. et al.* Reducing the <sup>137</sup>Cs-load in the organism of «Chernobyl» children with apple-pectin // *Swiss. Med. Wkly.*— 2004.— Vol. 134, № 1–2.— P. 24–27.
118. *Коротаев Г.К., Членов М.А., Кирьянов А.В. и др.* Модифицированный альгинат кальция — высокоэффективное средство выведения радиоактивного стронция // *Радиобиология.*— 1992.— Т. 32, № 1.— С. 126–129.
119. *Иванников А.Т., Алтухова Г.А., Парфенова И.М.* Влияние альгисорба на деконтаминацию молока, загрязненного <sup>90</sup>Sr // *Радиац. биол. радиоэкол.*— 1994.— Т. 34, № 4–5.— С. 713–717.
120. *Иванников А.Т., Алтухова Г.А., Парфенова И.М., Попов Б.А.* Влияние альгисорба на уровень накопления радиоактивных изотопов циркония, рутения, иода и цезия у крыс // *Радиац. биол. радиоэкол.*— 1996.— Т. 36, № 3.— С. 427–433.
121. *Kargacin B., Kostial K.* Reduction of <sup>85</sup>Sr, <sup>137</sup>Cs, <sup>131</sup>I and <sup>141</sup>Ce retention in rats by simultaneous oral administration of calcium alginate, ferrihexacyanoferrate(II), KI and Zn-DTPA // *Health Phys.*— 1985.— Vol. 49, № 5.— P. 859–864.
122. *Мурин М.Б., Белый Ю.Н., Барчуков В.Г., Саленко Ю.А.* Применение энтеросорбентов для предупреждения и прерывания хронического токсического стресса у подводников // *Воен.-мед. журн.*— 2000.— Т. 321, № 3.— С. 62–67.
123. *Гвозденко Т.А., Янькова В.И.* Действие энтеросорбентов природного происхождения при экспериментальной патологии почек // *Эксперим. клин. фармакол.*— 2003.— Т. 66, № 4.— С. 60–62.
124. *Гвозденко Т.А., Антонюк М.В., Янькова В.И.* Экспериментально-клиническое обоснование диетотерапии с включением зостерина при заболеваниях почек // *Вопр. питания.*— 2004.— Т. 73, № 2.— P. 3–7.

125. *Chobot V., Kremenak J., Opletal L.* Phytotherapeutic aspects of diseases of the circulatory system. 4. Chitin and chitosan // *Ceska Slov. Farm.*— 1995.— Vol. 44, № 4.— P. 190–195.
126. *Shahidi F., Abuzaytoun R.* Chitin, chitosan, and co-products: chemistry, production, applications, and health effects // *Adv. Food Nutr. Res.*— 2005.— Vol. 49.— P. 93–135.
127. *Rai G., Jain S.K., Agrawal S. et al.* Chitosan hydrochloride based microspheres of albendazole for colonic drug delivery // *Pharmazie.*— 2005.— Vol. 60, № 2.— P. 131–134.
128. *Ueno H., Mori T., Fujinaga T.* Topical formulations and wound healing applications of chitosan // *Adv. Drug Deliv. Rev.*— 2001.— Vol. 52, № 2.— P. 105–115.
129. *Нестеренко В.С., Насибов С.М., Будагов Р.С. и др.* Антитоксическая эффективность производных энтеросорбента хитозан при комбинированных радиационно-термических поражениях почек // *Эксперим. клин. фармакол.*— 1994.— Т. 57, № 6.— С. 59–61.
130. *Нурханов Б.М.* Сравнительная эффективность нового гидрогелевого энтеросорбента при дезинтоксикационной терапии комбинированных радиационно-термических поражений // *Патол. физиол.*— 1990.— № 4.— С. 16–18.
131. *Прилуцкий О.И., Горючий Л.Ф., Земсков С.В.* Черезшкірна електростимуляція печінки та жовчовідних шляхів на фоні активної ентеросорбції в комплексному хірургічному лікуванні обтураційної жовтяниці непухлинного генезу // *Клін. хір.*— 1998.— № 12.— С. 8–10.
132. *Bobek P., Ozdin L., Kuniak L.* Mechanism of hypocholesterolemic effect of oyster mushroom (*Pleurotus ostreatus*) in rats: reduction of cholesterol absorption and increase of plasma cholesterol removal // *Z. Ernährungswiss.*— 1994.— Vol. 33, № 1.— P. 44–50.
133. *Opletal L., Jahodar L., Chobot V. et al.* Evidence for the anti-hyperlipidaemic activity of the edible fungus *Pleurotus ostreatus* // *Brit. J. Biomed. Sci.*— 1997.— Vol. 54, № 4.— P. 240–243.
134. *Bobek P., Ozdin L., Kuniak L.* Antioxidative effect of oyster mushroom (*Pleurotus ostreatus*) in hypercholesterolemic rat // *Pharmazie.*— 1995.— Vol. 50, № 6.— P. 441–442.
135. *Bobek P., Galbavy S.* The oyster mushroom (*Pleurotus ostreatus*) effectively prevents the development of atherosclerosis in rabbits // *Ceska Slov. Farm.*— 1999.— Vol. 48, № 5.— P. 226–230.
136. *Rachkovskaya L.N., Frolova I.I., Rovina A.K. et al.* Physicochemical properties and applications of carbon-mineral sorbents // *Biomat., Art. Cells, Art. Org.*— 1987–88.— Vol. 15, № 4.— P. 701–708.
137. *Майбородин И.В., Любарский М.С., Спарин С.А.* Структурная организация стенки сигмовидной и прямой кишок онкологических больных после применения энтеросорбента с адсорбированным метронидазолом // *Арх. патол.*— 2000.— Т. 62, № 3.— С. 33–37.
138. *Бгатова Н.П.* Ультраструктурная организация эпителиоцитов тонкого кишечника крыс при длительном применении синтетического углеминерального сорбента СУМС-1 // *Морфология.*— 1998.— Т. 114, № 4.— С. 81–84.
139. *Колпакова Т.А., Колпаков М.А., Башкирова Ю.В. и др.* Влияние энтеросорбента СУМС-1 на фармакокинетику изониазида и перекисное окисление липидов у больных туберкулезом легких и лекарственным повреждением печени // *Пробл. туб.*— 2001.— № 3.— С. 34–36.
140. *Габитов В.Х., Ниязова Ф.П., Череминский В.Ю., Баялиева А.А.* Влияние энтеросорбции на морфологию и функцию печени при механической желтухе // *Морфология.*— 2002.— Т. 122, № 4.— С. 58–60.
141. *Нестеренко В.С., Рачковская Л.Н., Будагов Р.С.* Эффективность использования синтетического углеродно-минерального сорбента при комбинированных радиационно-термических поражениях // *Экспер. клин. фармакол.*— 1995.— Т. 58, № 5.— С. 65–67.
142. *Ставицкая С.С., Стрелко В.В., Викарчук Б.М. и др.* Оценка селективности сорбции ионов токсичных металлов композиционным сорбентом «Ультрасорб» и его компонентами // *Эфферентная терапия.*— 2001.— Т. 7, № 1.— С. 60–63.
143. *Ставицкая С.С., Кирсенко В.В., Карпенко В.Н. и др.* Влияние нового комбинированного энтеросорбента «Ультрасорб» на биохимические и морфологические показатели крови // *Укр. биохим. журн.*— 1996.— Т. 68, № 4.— С. 95–100.
144. *Miyazaki T., Aoyama I., Ise M. et al.* An oral sorbent reduces overload of indoxyl sulphate and gene expression of TGF- $\beta$ 1 in uraemic rat kidneys // *Nephrol. Dial. Transplant.*— 2000.— Vol. 15.— P. 1773–1781.
145. *Aoyama I., Enomoto A., Niwa T.* Effects of oral adsorbent on gene expression profile in uremic rat kidney: cDNA array analysis // *Amer. J. Kidney Dis.*— 2003.— Vol. 43, Suppl. 1.— P. 8–14.

Поступила в редакцию 24.07.2005 г.  
Рецензент А.В.Соломенников.

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК 616.6:616-089.168.1

### ДИНАМИКА ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ С БЕССИМПТОМНОЙ БАКТЕРИУРИЕЙ И КЛИНИЧЕСКИ АКТИВНЫМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ ИНФЕКЦИИ МОЧЕВЫДЕЛИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ, ВОЗНИКШИМИ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

*С.В. Недоризанюк, Б.А. Бердичевский, Е.П. Тоскуева, А.В. Соломенников*

Тюменская государственная медицинская академия,  
Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, Россия

### DYNAMICS OF IMMUNOLOGIC INDICATORS IN PATIENTS WITH ASYMPTOMATIC BACTERIURIA AND CLINICALLY ACTIVE MANIFESTATIONS OF INFECTION OF THE URINARY SYSTEM WHICH APPEARED IN THE POSTOPERATIVE PERIOD

*S.V. Nedorizanyuk, B.A. Berdichevsky, E.P. Toskujeva, A.V. Solomennikov*

Tyumen state medical academy, St.-Petersburg medical academy of postgraduate studies, Russia

© Коллектив авторов, 2005 г.

Проведено обследование и наблюдение 114 хирургических больных, подвергшихся оперативному вмешательству вне зоны мочевыделительной системы, с установленной бактериурией в послеоперационном периоде. Установлено преимущественное увеличение содержания иммуноглобулинов А у пациентов с бессимптомной бактериурией и преимущественное повышение концентрации иммуноглобулинов М, сопровождавшееся возрастанием активности неспецифических факторов защиты у пациентов с клинически выраженными признаками воспаления мочевыделительной системы. Предлагается «органосохраняющий» механизм элиминации проникших в организм микроорганизмов и их токсинов с участием иммуноглобулинов А.

Examination and survey of 114 surgical patients who underwent surgical intervention beyond the zone of urinary system with established bacteriuria in the postoperative period were made. There were established primary increase of the content of immunoglobulins A in patients with asymptomatic bacteriuria and primary increase of concentration of immunoglobulins M accompanied by increase of activity of nonspecific factors of defence in patients with clinically expressed signs of inflammation of the urinary system. The «organ preserving» mechanism of elimination of microorganisms and toxins which penetrated in the organism with participation of immunoglobulins A was proposed.

#### ВВЕДЕНИЕ

Развитие эндогенной интоксикации во многих случаях определяется состоянием транспортных процессов в гистогематическом барьере желудочно-кишечного тракта [1]. На фоне патологических изменений в этом органе из полости кишечника во внутреннюю среду организма могут проникать различные внутрикишечные токсины и бактерии [2]. Обращают на себя внимание экспериментальные и клинические наблюдения, в которых показано, что далеко не во всех случаях бактериемия ведет к возникновению патологии [3].

Однако условия и механизмы возникновения и перехода бактериемии в клинически выраженное воспаление остаются до конца не изученными. Одним из важных аспектов этой проблемы могут являться процессы взаимодействия микрофлоры кишечника и иммунной системы организма в условиях патологии, в частности при операционной травме.

Как известно, при отсутствии органической патологии со стороны мочевыделительной системы ее инфицирование происходит лимфогенным либо гематогенным путем, причем источником бактериемии в этих случаях может являться

микрофлора кишечника [4]. Нам представлялось возможным использовать эту «естественную» клиническую модель при изучении факторов, способствующих переходу бактериемии в воспалительный процесс, поскольку исходом такой бактериемии может являться бессимптомная бактериурия или клинически выраженное воспаление мочевыделительной системы.

Целью настоящего исследования являлось определение динамики иммунологических показателей в крови пациентов с бессимптомной бактериурией и клинически выраженными признаками воспаления мочевыделительной системы.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В настоящее исследование были включены 114 пациентов с диагностированной бактериурией в послеоперационном периоде, а также 30 здоровых добровольцев. Все пациенты поступали в стационар для оперативного лечения заболеваний, не связанных с патологией мочевыводящих путей (варикоцеле и гидроцеле — у мужчин, кистозные разрастания различной локализации — у женщин).

В предоперационном периоде диагноз ставился на основании жалоб, данных анамнеза и результатов лабораторных, физикальных и специальных исследований. Из наблюдения исключались больные, имевшие признаки патологии мочевыделительной системы. В качестве дополнительных методов исследования осуществляли УЗИ почек и мочевого пузыря. Наряду с указанными методами всех больных обследовали на предмет бактериурии в дооперационном и послеоперационном периодах.

Все больные по клиническим признакам поражения мочевыделительной системы, выявляемым в послеоперационном периоде, были разделены на две группы: пациенты с бессимптомной бактериурией (48 человек) и с клинически манифестированным воспалением мочевыделительной системы (66 человек).

Диагноз бессимптомной бактериурии ставился в послеоперационном периоде пациентам, у которых в моче обнаруживали бактерии с количеством колоний более 100 000 КОЕ/мл, при этом обследованные не имели жалоб на состояние мочевыделительной системы, отсутствовали признаки дизурии, выраженные клинические и лабораторные признаки воспалительного процесса [4]. Данные повторных обследований пациентов этой группы указывали на самостоятельное исчезновение бактериурии к 14-м суткам наблюдения.

В группу пациентов с клинически манифестированным воспалительным процессом мочевыделительной системы включали больных с ба-

ктериурией, у которых в послеоперационном периоде отмечали возникновение лихорадки, озноба, сопровождавшееся дизурическими явлениями, выраженной лейкоцитурией, иногда — тупыми болями в области поясницы. В анализах крови у таких пациентов зачастую обнаруживали умеренный лейкоцитоз со сдвигом влево, увеличенную СОЭ. Также в эту группу включали больных с изменениями в моче, характеризовавшимися, помимо бактериурии, выраженной лейкоцитурией, появлением в моче белка, патологических примесей, дизурическими явлениями. Эти общие и местные изменения потребовали применения этиотропного лечения.

Среди наблюдавшихся пациентов было 60 (53%) мужчин и 54 (47%) женщины. В обеих группах преобладали пациенты старшего возраста (старше 50 лет).

### Лабораторные методы исследования

Для определения бактериурии проводили бактериологическое исследование мочи и кала [5]. В послеоперационном периоде на 5-е сутки наблюдения, помимо общеклинических лабораторных методов исследования, дополнительно применяли определение иммунологических показателей. Для определения поверхностных маркеров клеток, участвующих в иммунном ответе (Т- и В-лимфоцитов), использовали моноклональные антитела, имеющие соответствующую направленность и специфичность. Определяли концентрацию сывороточных иммуноглобулинов (А, М, G) методом G.Mancini и соавт. (1965). Циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) определяли общепринятым методом [6]. Полученные результаты выражали в условных единицах. Помимо иммунологических показателей, в качестве критерия активации и накопления в крови пациентов мембранно- и цитотоксичных веществ оценивали активность перекисного окисления липидов мембран эритроцитов. Для этого определяли содержание диеновых конъюгатов, малонового диальдегида, накопление шиффовых оснований [7].

Полученные результаты обрабатывали по общепринятым критериям Стьюдента — Фишера с использованием пакета программ «Excel» на персональном компьютере.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Как следует из результатов бактериологического исследования кала и инфицированной мочи пациентов, в послеоперационном периоде микрофлора в обеих средах была достаточно схожей и приближалась по составу к микрофлоре толстой кишки (табл. 1).

Эти результаты соответствуют данным литературы, в которых указывается, что наличие

Таблица 1

**Сравнительная характеристика микрофлоры кишечника и мочи при бессимптомной бактериурии и клинических проявлениях инфекции мочевыделительной системы**

Вид бактерий	Кишечная микрофлора	Бессимптомная бактериурия	Клиническое течение инфекции мочевых путей
Грамотрицательная микрофлора, в том числе:	40,0	36,1	43,9
кишечная палочка, %	25,0	21,4	22,7
синегнойная палочка, %	1,4	1,3	1,7
протей, %	10,0	—	17,9
клебсиелла, %	3,6	4,6	0,7
цитробактер, %	7,0	8,8	0,9
Грамположительная микрофлора, в том числе:	42,0	45,1	35,2
стафилококк эпид., %	18,1	19,8	14,3
стафилококк золотистый, %	14,4	12,7	14,2
стафилококк сапроф., %	8,7	12,1	6,1
энтерококк, %	0,8	0,5	0,6
Прочие бактерии, %	16,0	16,5	18,7
Микробные ассоциации, %	2,0	2,3	2,1

представителей кишечной микрофлоры в нагноившихся ранах или других очагах послеоперационных осложнений обнаруживается в значительной доле случаев [8]. При этом у 42% пациентов бактериурия протекала бессимптомно и самостоятельно исчезала на 14-е сутки наблюдения, в 38% случаев сопровождалась патологическими изменениями в анализах мочи и дизурическими явлениями, и в 20% случаев манифестировала общими клиническими проявлениями патологии мочевыделительной системы. В дальнейшем при анализе полученных результатов последние две группы были объединены в одну — пациенты с клиническим течением инфекции мочевыделительной системы.

Как следует из данных, приведенных в табл. 2, на 5-е сутки послеоперационной травмы у пациентов обеих групп отмечалось снижение количества Т- и В-лимфоцитов на фоне тенденции общего увеличения количества лейкоцитов, повышения содержания иммуноглобулинов и ЦИК.

Эти изменения свидетельствовали о формировании у больных обеих групп в послеоперационном периоде вторичного иммунодефицита, причем как в Т-клеточном звене, так и в В-клеточном. Однако эти изменения в сравниваемых группах существенно различались как в количественном, так и в качественном отношении. Так, если у больных с бессимптомной бактериурией общее количество лейкоцитов увеличивалось на 7% по отно-

Таблица 2

**Показатели иммунитета у здоровых людей, больных с бессимптомной бактериурией и с клиническими проявлениями инфекции мочевыделительной системы**

Показатель	Здоровые люди	Больные с бессимптомной бактериурией	Клиническое течение инфекции мочевых путей
Лейкоциты, в 1 мкл	7432±381 (100)	7938±482 (107)	8918±561* (120)
Лимфоциты, в 1 мкл	3315±112 (100)	2467±104* (74)	2088±106* (63)
Т-лимфоциты, в 1 мкл (CD3)	1968±57 (100)	1238±48* (63)	1063±35** (54)
В-лимфоциты, в 1 мкл (CD19)	726±27 (100)	612±33* (84)	537±36* (74)
IgM, ME/ед.	124,5±11,6 (100)	154,8±13,5 (124)	199,2±14,1* (160)
IgG, ME/ед.	107,7±6,6 (100)	128,4±11,2 (119)	199,2±14,3* (120)
IgA, ME/ед.	96,8±7,5 (100)	147,5±14,6* (152)	121,1±10,4 (125)
ЦИК, ед. опт. пл.	32,8±8,2 (100)	115,4±15,2* (352)	184,9±21,9** (564)

Здесь и в табл. 3: \* —  $p < 0,05$  по отношению к показателям здоровых людей; \*\* —  $p < 0,05$  между показателями сопоставляемых групп пациентов.

шению к здоровым людям, то у пациентов с манифестированием клинических признаков заболевания — на 20%. Количество лимфоцитов снижалось соответственно в группе бессимптомного течения бактериурии до 74%, в группе с клиническими признаками инфекции мочевыделительной системы — до 63%. Более выраженное снижение количества В-лимфоцитов также определялось в первой группе (84% и 74% соответственно).

В противоположность динамике количества лимфоцитов, содержание антител различных классов иммуноглобулинов существенно увеличивалось, причем в группе с клиническими проявлениями в целом было выше, однако имело характерные различия по группам. Так, в группе пациентов с бессимптомной бактериурией наиболее значимо увеличивалось количество IgA (на 52%), далее следовало увеличение IgM (на 24%), и менее всего снижалось количество IgG (на 19%).

Иная картина наблюдалась в группе пациентов с выраженными клиническими признаками инфекции мочевыделительной системы. У пациентов этой группы наиболее значимо увеличивалось по отношению к здоровым людям содержание IgM (на 60%), менее значимо — IgA (25%) и еще меньше — IgG (на 20%). Общее повышение концентрации в плазме крови антител сопровождалось значительным увеличением количества ЦИК. Так, в группе без клинических проявлений воспаления мочевыделительной системы содержание ЦИК в плазме крови превышало таковое у здоровых людей в 3,5 раза, а в группе с клиническим манифестированием признаков поражения — в 5,6 раза.

В табл. 3 приведены результаты определения активности перекисных процессов в мембранах эритроцитов. Как следует из этих данных, активность перекисных процессов была увеличена в обеих группах, однако наиболее значимо возросла в группе больных с клинически выраженным течением инфекции мочевыделительной системы. При этом наиболее выраженное увеличение по отношению к показателям у здоровых людей, а также у больных с бессимптомной бактериурией зафиксировано для диеновых конъюгатов.

Таким образом, на фоне послеоперационной травмы у больных, включенных в группы наблюдения, отмечался относительный иммунодефицит в клеточном звене иммунитета на фоне увеличения количества клеток неспецифической резистентности (моноцитов и лейкоцитов других субпопуляций). На фоне этих изменений зафиксировано повышение содержания специфических антител, причем в группе больных с бессимптомной бактериурией — преимущественно IgA, а в группе с клиническими проявлениями инфекции мочевыделительной системы — IgM. Повышение содержания антител в целом коррелировало с увеличением количества ЦИК, более выраженным в группе больных с клиническими признаками инфицирования мочевыделительной системы.

Как известно, IgA не связывает, а соответственно и не активирует систему комплемента, являющуюся важной составляющей в инициации местных воспалительных процессов [9]. Одновременно обращает на себя внимание еще один важный факт — наличие в молекуле IgA секреторного компонента. При специфическом взаимодействии димера (IgA)<sub>2</sub>-J с секреторным компонентом на клеточной поверхности образуется комплекс, который после эндоцитоза перемещается в цитоплазме к апикальной части клетки. Далее комплекс подвергается действию протеолитических ферментов и высвобождает IgA в секрет эпителиального пространства [9].

Суммируя все это, можно сформулировать общую гипотезу местного механизма «ареактивного» удаления бактерий и их токсинов из подэпителиального и интерстициального пространства слизистых оболочек. Местное усиление антигензависимого синтеза IgA и его связывание обеспечивают инициацию специфического транспорта антигена через эпителиальные клетки во внешнюю среду. Можно полагать, что на фоне инициации массопереноса микроорганизмов и их токсинов из полости ЖКТ, в первую очередь, реализуется антительный иммунный механизм с участием иммуноглобулинов класса А.

О возможном альтернативном взаимодействии продукции IgA и иммуноглобулинов других

Таблица 3

**Показатели перекисного окисления липидов мембран эритроцитов в крови здоровых людей, больных с бессимптомной бактериурией и с клиническими проявлениями инфекции мочевыделительной системы**

Показатель	Здоровые люди	Больные с бессимптомной бактериурией	Клиническое течение инфекции мочевыделительной системы
Диеновые конъюгаты, нмоль/л (%)	11,79±1,10 (100)	24,20±1,69* (205)	36,82±0,58** (312)
Малоновый диальдегид, нмоль/л (%)	10,51±0,74 (100)	16,40±0,83* (156)	20,48±0,75** (195)
Шиффовы основания, усл. ед (%)	13,28±0,01 (100)	17,24±0,35* (130)	21,61±0,45** (163)

классов могут свидетельствовать работы С. Flocchi и соавт. (1983) [10], в которых установлено иммуносупрессивное действие лимфоцитов слизистой оболочки ЖКТ при воспалительных изменениях в ней на иммунокомпетентные клетки, циркулирующие в крови. Возможно, такой вариант первичного ответа позволяет иммунной системе опсонизировать чужеродные клетки и токсины для их последующей элиминации через слизистые барьеры (в том числе почки, где также установлен процесс синтеза секреторного компонента [11]) без выраженной активации неспецифических и других специфических факторов защиты. Этому предположению соответствуют и результаты определения активности перекисных процессов в эритроцитах. Так, на фоне увеличения содержания IgA и бессимптомной бактериурии активность этих процессов была ниже, чем в группе с манифестированной клинически инфекцией мочевыделительной системы. При этом манифестация воспалительного процесса в почках наблюдалась на фоне повышения содержания IgM, обладающего выраженными комплементактивирующими свойствами при образовании комплекса антиген — антитело и его накоплении в крови в форме ЦИК [11].

Эти факты в определенной степени совпадают с предположением Ю.И.Петровой (1999) [12], где автор указывает на способность полиреактивных антител усиливать миграцию клеток путем ослабления адгезии к субстрату. Более того, «прикрытие» эпителиальных клеток стенки бактерий и их токсинов, поступающих в сосудистое русло, ог-

раничивает узнавание, захват и процессинг чужеродных антигенов на «магистралях» их элиминации, что может служить предохраняющим механизмом в развитии опосредованных иммунных поражений сосудов внутренних органов и инициации местных воспалительных реакций [13] при транзиторной бактериемии.

## ВЫВОДЫ

1. У больных с бессимптомной бактериурией и клиническими признаками воспаления мочевыделительной системы, возникшими в послеоперационном периоде, отмечается снижение активности специфического клеточного ответа и увеличение активности гуморального.

2. Течению бессимптомной бактериурии соответствуют увеличение содержания в крови иммуноглобулинов А и меньшая активность неспецифических гуморальных факторов защиты.

3. Течению бактериурии, сопровождающейся клиническими признаками воспаления мочевыделительной системы, соответствуют преимущественное увеличение содержания иммуноглобулинов М и более значимая активность неспецифических факторов защиты.

4. Бактериальный состав микрофлоры мочи у больных с бактериурией в послеоперационном периоде близок к таковому кишечной микрофлоры. Это позволяет предположить, что основным иницирующим источником проникновения бактерий и их токсинов в кровь пациентов является патологически измененная стенка кишки.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Беляков Н.А.* Энтеросорбция.— Л.: Центр сорбционных технологий, 1991.— 336 с.
2. *Беляков Н.А., Соломенников А.В., Журавлева И.Н.* Энтеросорбция — механизмы лечебного действия // Эфферентная терапия.— 1997.— Т. 3, № 2.— С. 20–26.
3. *Перфириев Д.Ф.* Бактериемия после аппендэктомии // Хирургия.— 1985.— № 5.— С. 105–108.
4. *Рябов С.И.* Нефрология.— СПб.: СпецЛит, 2000.— 672 с.
5. *Лабинская А.С.* Микробиология с техникой микробиологических исследований.— М.: Медицина, 1978.— 394 с.
6. *Кетлинский С.А., Калинина Н.М.* Иммунология для врача.— СПб.: Гиппократ, 1998.— 156 с.
7. *Камышников В.С.* Клинико-биохимическая лабораторная диагностика: Справочник.— Минск: Интерпрес-сервис, 2003.— 436 с.
8. *Беляков Н.А., Мартынюк В.В., Фридман М.Х. и др.* Энтеросорбция при подготовке больных к операциям на толстой кишке // Вестн. хир.— 1989.— № 2.— С. 30–33.
9. *Галактионов В.Г.* Иммунология.— М.: Изд-во МГУ, 1998.— 480 с.
10. *Flocchi C., Youngman K.R., Farmier R.G.* Immunoregulatory function of human intestinal mucosa lymphoid cell // Gut.— 1983.— Vol. 24, № 8.— P. 692–701.
11. *Клиническая иммунология и аллергология:* Пер. с нем. / Под ред. Л.Иегера.— М.: Медицина, 1990.— 560 с.
12. *Петрова Ю.И.* Влияние полиреактивных антител на адгезию и миграцию клеток in vitro // Медицинская иммунология.— 1999.— Т. 1, № 3–4.— С. 22.
13. *Банин В.В.* Роль сосудистого эндотелия в патогенезе синдрома эндогенной интоксикации // Эндогенные интоксикации: Тез. междунар. симп.— СПб.: СПбМАПО, 1994.— С. 10–17.

Поступила в редакцию 29.06.2004 г.  
Рецензент *М.Я.Малахова.*

УДК 616.61.002.234:616.91/.93:616.61-008.6

## ГЕМОДИАЛИЗ И ПОСТОЯННАЯ АРТЕРИОВЕНОЗНАЯ ГЕМОФИЛЬТРАЦИЯ В ЛЕЧЕНИИ ОСТРОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКЕ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ

*В.И.Рабинович, И.Б.Матвеева*

Башкирский государственный медицинский университет, Городская клиническая больница № 13 г. Уфы, Башкортостан

## HEMODIALYSIS AND CONSTANT ARTERIOVENOUS HEMOFILTRATION IN TREATING ACUTE RENAL FAILURE IN HEMORRHAGIC FEVER WITH THE RENAL SYNDROME

*V.I.Rabinovich, I.B.Matveyeva*

Bashkir state medical university, City clinical hospital № 13 of Ufa, Bashkortostan

© В.И.Рабинович, И.Б.Матвеева, 2005 г.

В работе представлены данные ретроспективного исследования результатов лечения 60 пациентов с тяжелой формой геморрагической лихорадки с почечным синдромом, осложненной острой почечной недостаточностью. Исследовалось влияние различных методов заместительной почечной терапии на течение заболевания и его исход. Проведен анализ причин летального исхода.

The research presents results of the retrospective study of treatment of 60 patients with severe hemorrhagic fever with the renal syndrome complicated by acute renal failure. The effect of different methods of substitution renal therapy on the course of the disease and its outcome was studied. Analysis of the causes of lethal issue was made.

Острая почечная недостаточность (ОПН) является одним из наиболее частых осложнений геморрагической лихорадки с почечным синдромом, встречающимся в абсолютном большинстве случаев при тяжелой и среднетяжелой форме заболевания. В России об успешном применении гемодиализа (ГД) в лечении больных с ГЛПС впервые сообщили в 1965 г. М.Ф.Сакаева и Р.М.Уразаев [1, 2]. В последние годы заместительная почечная терапия широко применяется в лечении ОПН при ГЛПС [2–5].

При развитии ОПН у пациентов с ГЛПС наиболее ранняя угроза для жизни возникает вследствие гиперволемии, проявляющейся отеком легких и головного мозга на фоне прогрессирующей сердечной недостаточности. Следующим опасным для жизни проявлением ОПН при ГЛПС является гиперкалиемия. Развитие гиперкалиемии на фоне имеющейся гиперволемии приводит к нарастанию сердечной недостаточности и опасным нарушениям ритма сердца. Гиперазотемия является наиболее поздним проявлением ОПН при ГЛПС. Этот синдром утяжеляет клиническое течение заболевания, усугубляет нарушения функции ЦНС, но не создает непосредственной угрозы для жизни [1, 4, 6].

Таким образом, на первый план выходит лечение гиперволемии. Общепринятым методом лечения гиперволемии является ГД. Однако его проведение возможно только при наличии специального оборудования, квалифицированного персонала и требует материальных затрат. При эпидемии ГЛПС отделения гемодиализа порой не в состоянии своевременно оказать помощь всем больным. Альтернативным методом заместительной почечной терапии может являться постоянная артериовенозная гемофильтрация (ПАВГ).

Целью нашего исследования было сравнение результатов лечения больных с тяжелой формой ГЛПС, осложненной ОПН, которым проводилась заместительная почечная терапия — ГД и ПАВГ.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В группы наблюдения и в контрольную группу вошли пациенты с клинически установленным диагнозом ГЛПС, впоследствии лабораторно подтвержденным иммунофлюоресцентным методом парных сывороток. Все больные находились на лечении в отделении реанимации по поводу олигоанурической стадии ОПН. Олигоа-



нурия устанавливалась путем оценки мочевого выделительной функции в динамике — диурез менее 0,35 мл/кг массы тела в час в течение суток при мониторинге по постоянному мочевому катетеру. При этом у всех пациентов имелись клинические и функциональные признаки гиперволемии (периферические отеки без выраженной клинической картины отека легких и мозга), отсутствие положительного ответа на стимуляцию диуреза салуретиком, гиперазотемия (креатинин плазмы крови —  $560 \pm 128$  мкмоль/л, мочевины плазмы крови —  $34 \pm 2,5$  ммоль/л), дисэлектролитемия ( $K^+$  —  $6,5 \pm 1,4$  ммоль/л,  $Na^+$  —  $124 \pm 3,6$  ммоль/л).

Пациенты были разделены на три группы.

1-ю группу (28 человек) составили 24 мужчины и 4 женщины с олигоанурической стадией ОПН при ГЛПС, которым проводили ежедневный гемодиализ, в среднем  $5,3 \pm 0,4$  сеанса за все время лечения, продолжительностью  $2,2 \pm 0,37$  ч, с удалением ультрафильтрата в среднем  $2,7 \pm 0,3$  л за сеанс. ГДФ была включена в комплекс лечебных мероприятий через  $3,2 \pm 0,1$  сут после развития олигоанурии. ГД проводили на аппарате «искусственная почка» АК-10 «Gambro», используя диализаторы «GFS plus-16» и диализирующий ацетатный раствор D-21 этого же производителя с содержанием  $K^+$  2 ммоль/л. Перфузия крови в экстракорпоральном контуре проводилась со скоростью 140–180 мл/мин. Сосудистый доступ был осуществлен постановкой двухходового катетера в бедренную вену на все время лечения. Для достижения искусственной гемофилии во время осуществления экстракорпорального кровообращения использовали гепарин в дозе  $12,5 \pm 0,34$  тыс. ЕД за сеанс, который вводился следующим образом: 2,5 тыс. ЕД болюсно в начале гемодиализа; остальное количество — шприцом-дозатором непрерывно в течение всей операции. Гепарин начинали вводить со скоростью 5 мл/ч, каждые 20 мин скорость введения уменьшали на 1 мл/ч.

2-ю группу (21 человек) составили 19 мужчин и 2 женщины с олигоанурической стадией ОПН при ГЛПС, у которых применялась постоянная артериовенозная гемофильтрация. ПАВГ была включена в комплекс лечебных мероприятий через  $3,1 \pm 0,1$  сут после развития олигоанурии. Продолжительность ПАВГ составила  $72 \pm 8,4$  ч, удалялось в среднем  $24,6 \pm 1,4$  л ультрафильтрата. Фильтрацию проводили с использованием гемофильтров HF-66 «Gambro». Сосудистый доступ осуществлялся путем катетеризации бедренной артерии и вены. Для достижения искусственной гемофилии во время экстракорпорального кровообращения шприцом-дозатором непрерывно в течение всей операции вводился гепарин со скоростью 1000 ЕД/ч. Во время операции проводилось мониторинг показателей гемодинамики и свер-

тывающей системы крови, в зависимости от которых строилась программа инфузионной терапии (10% раствор глюкозы, гелофузин, альбумин, свежемороженая донорская плазма).

3-ю контрольную группу (19 человек) составили 16 мужчин и 3 женщины с олигоанурической стадией ОПН при ГЛПС, которым заместительная почечная терапия не проводилась.

Эффективность лечения оценивали по скорости купирования функциональных и лабораторных клинических проявлений гиперволемии и показателю летальности в группах сравнения. В группах сравнения оценку состояния пациентов проводили в начале лечения, на 3-и и на 6-е сутки после начала; в контрольной группе — на 8-е, 11-е и 14-е сутки от начала клинических проявлений ГЛПС. При учете летальности проводился сравнительный анализ ее причин.

Результаты были обработаны с помощью прикладной статистической программы «Биостат». Во всех группах сравнения исходными считали лабораторные и клинические показатели на момент начала заместительной почечной терапии.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Динамика изучаемых показателей у больных 1-й группы представлена в табл. 1.

Из вышеприведенных данных следует, что в результате проведения ГД:

- достоверно уменьшились гиперазотемия и дисэлектролитемия;
- отмечалась тенденция к уменьшению артериальной гипертензии и тахикардии;
- достоверно уменьшилось ЦВД;
- на 6-е сутки после начала ГД достоверно снизилась масса тела.

Таким образом, включение гемодиализа в комплекс лечения пациентов с геморрагической лихорадкой, осложненной ОПН, позволяет эффективно влиять на водный и электролитный баланс и ретенцию азотистых шлаков. Практически у всех больных к 6-м суткам после начала ГД течение ОПН перешло в стадию полиурии.

Изменение изучаемых показателей в процессе лечения у больных 2-й группы представлено в табл. 2.

Из вышеприведенных данных следует, что в результате проведения ПАВГ на 3-и сутки:

- достоверно уменьшилась гиперкалиемия;
- отмечалась тенденция к уменьшению артериальной гипертензии;
- достоверно уменьшились ЦВД и масса тела;
- уменьшились периферические отеки;
- содержание азотистых шлаков не изменилось.

Однако после прекращения ПАВГ к 6-м суткам все показатели практически вернулись к ис-

Таблица 1

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

Показатель	Исходно	На 3-и сутки	На 6-е сутки
Креатинин, ммоль/л	0,468±0,09	0,404±0,013*	0,362±0,012**
Мочевина, ммоль/л	16,3±0,1	14,3±0,1*	11,2±0,1**
Калий плазмы крови, ммоль/л	4,7±0,1	4,1±0,1	3,6±0,1**
Натрий плазмы крови, ммоль/л	128,3±4,5	132±3,2	136,1±3,3**
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	145,5±1,2	152,5±3,4	131,3±3,7**
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	86,2±3,1	81,3±5,4	83,1±6,3
Частота сердечных сокращений, уд./мин	81,1±3,5	76,4±2,3	76,2±5,4
Центральное венозное давление, мм вод. ст.	132,5±6,7	110,5±3,3*	102,9±5,2**
Снижение массы тела, % от показателей до начала экстракорпоральной гемокоррекции	—	4,65±0,6*	7,89±0,9**
Периферические отеки	+++	++	+

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

Таблица 2

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

Показатель	Исходно	На 3-и сутки	На 6-е сутки
Креатинин, ммоль/л	0,451±0,011	0,467±0,06	0,563±0,013
Мочевина, ммоль/л	16,7±0,2	14,9±0,1	17,1±0,1
Калий плазмы крови, ммоль/л	5,8±0,2	3,8±0,1*	5,6±0,1
Натрий плазмы крови, ммоль/л	129,1±3,3	127,3±1,4	133,1±2,1
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	149,1±1,2	130,3±2,1*	151,3±1,2
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	91,4±3,2	73,2±3,8*	89,2±4,5
Частота сердечных сокращений, уд./мин	88,1±2,7	88,6±2,3	78,3±4,4
Центральное венозное давление, мм вод. ст.	142,1±4,2	105,9±3,3*	139,6±4,9
Снижение массы тела, % от показателей до начала экстракорпоральной гемокоррекции	—	7,73±0,57*	1,12±0,9
Периферические отеки	+++	+	++

ходному уровню. Одного больного пришлось перевести на ГД в связи с нарастанием гиперазотемии и калиемии. У остальных больных через 6±1,5 сут от начала ПАВГ ОПН перешла в стадию полиурии.

Изменение изучаемых показателей у больных контрольной группы представлено в табл. 3.

Из приведенных данных следует, что у больных с тяжелой формой ГЛПС, осложненной ОПН, при отсутствии заместительной почечной терапии лабораторные и клинические показатели ухудшаются.

Таким образом, включение ГД и ПАВГ в комплекс лечения пациентов с геморрагической ли-

Таблица 3

**Динамика некоторых клинических и интегральных лабораторных показателей у пациентов контрольной группы**

Показатель	Исходно	На 3-и сутки	На 6-е сутки
Креатинин, ммоль/л	0,464±0,02	0,546±0,07	0,634±0,022**
Мочевина, ммоль/л	17,3±0,1	17,8±0,1	18,8±0,1
Калий плазмы крови, ммоль/л	4,9±0,3	5,3±0,2	5,8±0,1**
Натрий плазмы крови, ммоль/л	127,3±3,4	132,0±2,4	131,4±3,1
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	145,5±1,2	152,5±3,4	156,3±1,9
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	86,2±3,1	88,2±3,9	91,1±4,1
Частота сердечных сокращений, уд./мин	89,4±3,5	84,4±2,3	79,2±5,4
Центральное венозное давление, мм вод. ст.	139,2±5,4	148,5±3,3	152,8±3,5**
Снижение массы тела, % от показателей до начала экстракорпоральной гемокоррекции	—	-4,48±0,54	-7,53±0,84*
Периферические отеки	++	+++	+++

хорадкой, осложненной ОПН, позволяет эффективно влиять на водный и электролитный баланс, ретенцию азотистых шлаков и купировать гиперволемию. Хотя проведение ПАВГ дает временный эффект, но в то же время создает возможность для предотвращения развития опасных для жизни осложнений (отека мозга, отека легких) до перехода ОПН в стадию полиурии.

Эффективность применения заместительной почечной терапии можно оценить при сравнении показателей летальности в исследуемых группах и анализе ее причин (табл. 4).

Таблица 4  
Сроки наступления летального исхода от начала заболевания ГЛПС в группах сравнения

Пациенты	9-е сутки от начала ГЛПС	12-е сутки от начала ГЛПС	15-е сутки от начала ГЛПС
1-я группа	—	1	1
2-я группа	1	1	1
3-я группа	3	2	1

Причиной смерти в 1-й и во 2-й группах явились развившиеся геморрагические осложнения — кровоизлияния в гипофиз и надпочечники. В 3-й группе к 9-м суткам 2 больных умерли от отека мозга, один больной — от отека легких, к 12–15-м суткам от начала ГЛПС 3 больных умерли от геморрагических осложнений.

Таким образом, проведенное исследование еще раз показало, что включение в комплекс лечебных мероприятий заместительной почечной терапии у больных с тяжелой формой ГЛПС, осложненной ОПН, улучшает качество лечения.

Хотя для ОПН при ГЛПС характерно циклическое потенциально обратимое течение, она является опасным для жизни осложнением [7–9], нередко требующим проведения заместительной почечной терапии [3, 5, 10]. Общеизвестна высокая эффективность ГД, выражающаяся в улучшении общего состояния пациентов с ГЛПС, снижении уровня азотемии, купировании водно-электролитных расстройств и нормализации кислотно-основного состояния крови [1, 11]. Однако порой ряд объективных причин не позволяет применить этот метод лечения.

Одной из особенностей ГЛПС является сезонность. Начало ежегодной вспышки ГЛПС приходится на май-июнь, пик заболеваемости наблюдается в октябре-ноябре, единичные случаи встречаются в декабре-январе [1, 2, 4]. Представляется сложным составить точный прогноз

уровня заболеваемости, территориальной концентрации заболевших, а также количественного распределения больных по формам клинического течения при очередной ежегодной вспышке ГЛПС. В связи с этим проведение качественного лечения со своевременным применением ГД становится порой невозможным для многих нуждающихся в нем. Выполнение ПАВГ возможно в реанимационной палате без специального аппаратного и материального обеспечения. Кроме того, финансовые затраты на проведение ПАВГ ниже, чем на ГД.

По качеству детоксикации ПАВГ не может сравниться с ГД [11]. Однако по результатам проведенного анализа видно, что в ситуации, когда невозможно провести ГД, постоянная артериовенозная гемофильтрация адекватно купирует опасные для жизни осложнения ОПН.

В наших исследованиях получены следующие результаты:

— в 1-й группе пациентов включение ГД в комплекс лечебных мероприятий позволяет эффективно влиять на водный и электролитный баланс и ретенцию азотистых шлаков, тем самым предотвращая развитие опасных для жизни осложнений гиперволемии;

— во 2-й группе пациентов, где проводилась ПАВГ, в процессе лечения отмечается положительная динамика (уменьшились гиперкалиемия, выраженность артериальной гипертензии, ЦВД, масса тела, периферические отеки). Несмотря на то, что к 6-м суткам после прекращения ПАВГ все показатели практически вернулись к исходному уровню, летальных исходов от осложнений гиперволемии во 2-й группе пациентов не было.

## ВЫВОДЫ

1. Включение в комплекс лечебных мероприятий гемодиализа и постоянной артериовенозной гемофильтрации позволяет эффективно купировать опасные для жизни осложнения острой почечной недостаточности у больных с тяжелой формой геморрагической лихорадки с почечным синдромом.

2. Постоянная артериовенозная гемофильтрация может применяться как альтернативный метод лечения гиперволемии у больных с тяжелой формой геморрагической лихорадки с почечным синдромом, осложненной острой почечной недостаточностью.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Рабинович В.И. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом. Современные проблемы и пути решения // Эфферентная терапия.— 2002.— Т. 8, № 3.— С. 10–15.

2. *Фазлыева Р.М., Хунафина Д.Х., Камилов Ф.Х.* Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом в республике Башкортостан.— Уфа, 1995.— 243 с.
3. *Николаев А.Ю., Милованов Ю.С.* Лечение почечной недостаточности.— М., 1999.— 362 с.
4. *Рощупкин В.И., Суздальцев А.А.* Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом.— Изд-во Саратовского университета, Куйбышевский филиал, 1990.— 102 с.
5. *Сиротин Б.З.* Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом.— Хабаровск, 1994.—220 с.
6. *Суздальцев А.А.* Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (современные критерии оценки тяжести течения, эффективности лечения и прогноза): Автореф. дисс.... д-ра мед. наук.— СПб., 1992.— 19 с.
7. *Butler J.C., Peters C.J.* Lessons Learned from the Hantaviruses and Other Hemorrhagic Fever Viruses // Amer. J. Med. Sciences.— 1996.— Т. 311, № 1.— P. 55–59.
8. *CDC Update: Hantavirus Disease-United States, 1993* // MMWR.— 1993.— Vol. 42, № 31.— P. 612–614.
9. *Khan A. et al.* Fatal Hantavirus Pulmonary Syndrome in an Adolescent // Pediatrics.— 1995.— Т. 95, № 2.— P. 276–279.
10. *Рабинович В.И. и др.* Микроциркуляторные основы патогенеза геморрагической лихорадки с почечным синдромом // Регионарное кровообращение и микроциркуляция.— 2004. — Т. 3, № 1 (9).— С. 6–12.
11. *Стецюк Е.А.* Основы гемодиализа.— М., 2001.— 320 с.

Поступила в редакцию 22.06.2005 г.  
Рецензент *Н.А.Беляков.*

УДК 547.857.5:616-056.52

## МОЧЕВАЯ КИСЛОТА КАК ОДИН ИЗ КРИТЕРИЕВ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

*Г.Б.Сеидова*

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, Россия

## URIC ACID AS ONE OF THE CRITERIA OF THE METABOLIC SYNDROME IN POSTMENOPAUSAL WOMEN

*G.B.Seidova*

St.-Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies, Russia

© Г.Б.Сеидова, 2005 г.

Представлен обзор литературы и собственные данные, полученные при обследовании 198 женщин с ишемической болезнью сердца, находящихся в перименопаузе. Было установлено, что мочевая кислота имеет тесные корреляционные связи с компонентами метаболического синдрома: артериальной гипертензией, дисфункцией эндотелия, сахарным диабетом 2-го типа, дислипидемией, инсулинорезистентностью и ожирением, что, в свою очередь, приводит к развитию ишемической болезни сердца.

A survey of data found in literature and our own data obtained in the study of 198 postmenopausal women with CHD is presented. It was established that the uric acid has close correlation with the components of the metabolic syndrome: arterial hypertension, dysfunction of the endothelium, type 2 diabetes mellitus, dislipidemia, insulin resistance, and obesity which in turn results in the development of ischemic disease of the heart.

**Мочевая кислота как продукт метаболизма организма.** Мочевая кислота представляет собой продукт пуринового метаболизма, синтезируется в основном в селезенке, а выводится почками. У мужчин нормальное содержание мочевой кислоты в сыворотке крови составляет 6,5–7 мг/дл, у женщин — 6–6,5 мг/дл. Повышение содержания мочевой кислоты более 7 мг/дл связано с возможным риском развития нефролитиаза или подагры. По данным эпидемиологических исследований, гиперурикемия встречается у 2% населения США, у 7% — Испании, у 17% — Франции и у 19% населения России [1, 2].

К гиперурикемии может привести снижение почечной экскреции или избыточная продукция мочевой кислоты. Снижение экскреции мочевой кислоты почками встречается при наличии врожденных дефектов канальцевой функции, при почечной недостаточности, гиперпаратиреозе, гипотиреозе, гиперальдостеронизме, ацидозе, на фоне приема диуретиков, салицилатов. Повышение образования мочевой кислоты наблюдается при наличии наследственных ферментных дефектов: гиперпродукции фосфорибозилпирофосфатной синтетазы, снижении активности гипоксантинфосфорибозилтрансферазы, при наличии злокачественных опухолей, при чрезмерных физических нагрузках, при повышенном потреблении продуктов, богатых пуринами [2, 3].

**Мочевая кислота и сердечно-сосудистый риск.** Е.М.Тареев в 1948 году в монографии «Гипертоническая болезнь» сформулировал представление о больном с артериальной гипертензией, часто ассоциирующейся с ожирением, гиперхолестеринемией. При этом у 22–38% лиц наблюдалась гиперурикемия.

Выявленная более 50 лет назад связь между содержанием мочевой кислоты в сыворотке крови и ИБС или смертностью от сердечно-сосудистых причин, стала предметом многочисленных исследований [3, 4].

В исследовании Systolic Hypertension in the Elderly Program (1996) под наблюдением находились 4376 пациентов старше 60 лет с артериальной гипертензией в течение 4,5 лет. При проведении этого исследования была выявлена связь между содержанием мочевой кислоты и нефатальным инфарктом миокарда, смертностью от коронарных заболеваний.

В исследовании Worksite Study (1999) наблюдали 7978 пациентов в возрасте 20–85 лет в течение 6,6 лет с мягкой и умеренной гипертензией на рабочем месте. Проводили регрессионный анализ по Коксу, в котором контролировали сердечно-сосудистые факторы риска: возраст; пол; курение; повышенный индекс массы тела; концентрация глюкозы в плазме крови, сывороточного креатинина; наличие сахарного диабета, гипер-

трофии левого желудочка, а также содержание мочевой кислоты, которое служило непрерывной переменной, значимо связанной с частотой возникновения сердечно-сосудистых заболеваний.

В этой же популяции пациентов с ИБС изучали связь содержания мочевой кислоты в сыворотке крови и использования диуретиков. Было выявлено, что концентрация мочевой кислоты положительно связана с частотой развития ИБС, а кардиопротективный эффект диуретиков у пациентов с артериальной гипертензией мог снижаться за счет склонности таких пациентов к повышению этого показателя [5].

В исследовании The Pima Study (2000) наблюдали 1720 пациентов с артериальной гипертензией в возрасте 51 год в течение 4 лет. Выявлена взаимосвязь между содержанием сывороточной мочевой кислоты и сердечно-сосудистыми факторами риска [3].

В исследовании First US National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES, 2000) наблюдали 5926 пациентов в течение 16 лет. Было выявлено, что содержание мочевой кислоты является независимым фактором риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний людей в возрасте старше 45 лет, в большей степени у женщин, чем у мужчин, причем одинаково как для представителей европеоидной, так и негроидной расы [6].

В исследованиях Finnish Study, Honolulu Heart Study, Chicago Heart Association Detection in Industry Study была выявлена независимая связь между концентрацией сывороточной мочевой кислоты и риском заболеваемости и смерти от сердечно-сосудистой патологии у женщин, чаще в постменопаузальном периоде; у мужчин подобная связь не наблюдалась [7, 8]. У женщин, в отличие от мужчин, с возрастом повышается содержание мочевой кислоты в сыворотке крови, то есть постменопаузальный период характеризуется более высокой концентрацией мочевой кислоты, чем репродуктивный. Следовательно, на содержание сывороточной мочевой кислоты, возможно, оказывают влияние половые гормоны.

У женщин репродуктивного возраста низкий уровень урикемии, вероятно, обусловлен влиянием эстрогенов на канальцевую экскрецию уратов и повышение их почечного клиренса. На фоне проведения заместительной гормональной терапии (ЗГТ) у женщин наблюдается более низкое содержание мочевой кислоты, по сравнению с женщинами, у которых ЗГТ не применяется. Наряду с этим получены противоречивые результаты о «вкладе» менопаузы у женщин в повышение концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови и смертности от сердечно-сосудистых причин [6–9].

По результатам завершившегося исследования в Германии у 994 мужчин в возрасте

45–64 лет без сахарного диабета в проекте Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease (Monica) была выявлена связь между содержанием мочевой кислоты и риском смерти от всех причин, особенно в верхнем квинтиле. Менее выраженная зависимость наблюдалась между уровнем урикемии и смертностью от сердечно-сосудистых причин. Авторы высказали предположение, что содержание мочевой кислоты, возможно, является маркером метаболического синдрома [10].

В противоположность этим исследованиям, по данным Фрамингемского исследования, в котором участвовали 6763 пациента, был сделан вывод, что повышение содержания мочевой кислоты не является фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений, а предположительная корреляция, возможно, объясняется применением диуретиков [9]. Расхождения в результатах исследований возможно вызваны различным подходом в популяционных исследованиях [6].

#### **Гиперурикемия и метаболический синдром.**

С момента первого описания метаболического синдрома (МС) были выявлены его дополнительные признаки и установлена их связь с инсулинорезистентностью и ИБС. Различные компоненты метаболического синдрома, как их себе представлял Reven через 10 лет после первого описания этого синдрома, и предполагаемый вклад дисметаболизма мочевой кислоты как медиатора коронарного риска, связанного с метаболическим синдромом, представлены на схеме [10].

Гиперурикемия как диагностический критерий МС отсутствовала в рекомендациях ВОЗ (1998), в рекомендациях АТР III (Adult Treatment Panel, 2001). В рекомендациях ААСЕ (Американская ассоциация клинических эндокринологов, 2002) гиперурикемия отнесена к основным критериям метаболического синдрома, наряду с инсулинорезистентностью или центральным ожирением, артериальной гипертензией, дислипотеидемией, нарушенной толерантностью к глюкозе. Однако выделение гиперурикемии как критерия метаболического синдрома (МС) не является общепризнанным [11, 12]. Возможно, это связано с тем, что гиперурикемию чаще связывали с риском развития подагрических артритов и нефролитиаза, уратного тубулоинтерстициального нефрита, клиническим проявлением которого является артериальная гипертензия [13].

Эпидемиологические исследования показали, что мочевая кислота может быть одним из компонентов МС, а гиперурикемия связана с несколькими ее компонентами у пациентов с сахарным диабетом и без него [14–20]. По данным W.Rathman и соавт. (1993), среди 7847 мужчин и женщин с сахарным диабетом 1-го и 2-го типа распространенность гиперурикемии была выше

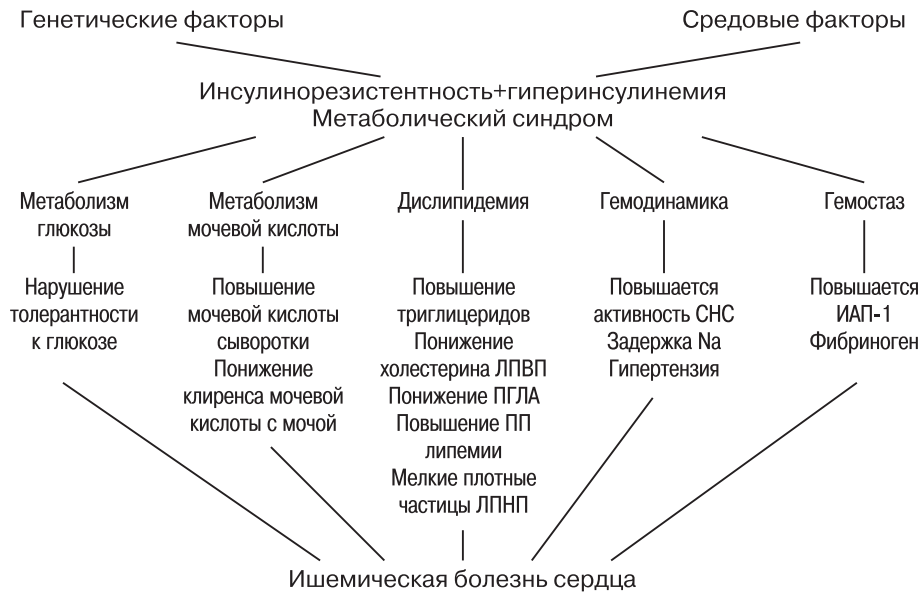


Схема. Компоненты метаболического синдрома и их связь с ишемической болезнью сердца.

Примечание. ЛПВП — липопротеиды высокой плотности; ЛПНП — липопротеиды низкой плотности; ПГЛА — постгепариновая липолитическая активность; ПП — постпрандиальная; СНС — симпатическая нервная система; ИАП-1 — ингибитор-1 активатора пламиногена (Reaven G.M., 1999).

у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа [15]. При этом гиперурикемия коррелировала с артериальной гипертензией, нефропатией, увеличением массы тела, а у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа — с наличием ИБС независимо от артериальной гипертензии и нефропатии.

По данным S. Lehto и соавт. (1998), гиперурикемия у больных сахарным диабетом представляет собой фактор риска развития инсульта [20]. По данным P. Voverт и соавт. (1991), в негроидной популяции на Сейшельских островах выявлена положительная корреляция между содержанием мочевой кислоты и триглицеридами, холестерином липопротеидов высокой плотности, артериальным давлением, соотношением объема талии и объема бедер [21]. Наличие более тесной связи с триглицеридами предполагает, что они являются промежуточным звеном между гиперурикемией и повышением концентрации холестерина. Синтез жирных кислот сопровождается окислением никотинамидадениндинуклеотидфосфата, блокирующего в печени фермент фосфоглюконатдегидрогеназу, что способствует присоединению 6-фосфоглюконовой кислоты в пентозный цикл с образованием рибоза-5-фосфата, являющегося основой для синтеза пуринового ядра *de novo* [22].

Эти данные свидетельствуют о том, что гиперурикемия связана с другими компонентами метаболического синдрома в популяциях с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Гиперурикемия приводит к избыточной продукции свободных кислородных радикалов, а оксидантный стресс и повышение оксигенации липопротеидов

низкой плотности в стенке артерий могут способствовать прогрессированию атеросклероза.

Гиперурикемия является показателем дисфункции эндотелия, которая проявляется снижением эндотелийзависимой вазодилатации при воздействии оксида азота. При наличии атеросклероза содержание мочевой кислоты и ксантина оксида в плазме повышено, следовательно, можно предположить, что повышение их концентрации является маркером прогрессирования атеросклероза [3]. Факторы, способствующие повышению содержания мочевой кислоты, полностью не выяснены.

По данным исследований, гиперурикемия возникает вследствие нарушения почечной экскреции, уменьшения канальцевой секреции мочевой кислоты [2, 23]. Возможно, эти изменения индуцированы гиперинсулинемией. В почках гиперинсулинемия вызывает снижение клиренса натрия и мочевой кислоты, т. е. увеличивает канальцевую реабсорбцию натрия, что сопровождается увеличением реабсорбции мочевой кислоты, и способствует развитию артериальной гипертензии и гиперурикемии [24]. Кроме того, гиперинсулинемия повышает активность симпатической нервной системы, что способствует повышению содержания сывороточной мочевой кислоты.

По данным P. Kerkalainen и соавт. (2000), гиперурикемия свидетельствует о наличии инсулинорезистентности [25]. Инсулинорезистентность связывает гиперурикемию, гипертриглицеридемию и артериальную гипертензию.

**Результаты собственных исследований.** Нами было проведено обследование 198 женщин, на-



ходящихся в перименопаузе и страдающих ИБС, средний возраст составил  $51,5 \pm 5,4$  года (минимальный возраст 38 лет, максимальный — 68 лет). Средняя концентрация мочевой кислоты в исследуемой группе составила  $304,7 \pm 26,8$  мкмоль/л, частота встречаемости гиперурикемии среди больных с метаболическим синдромом — 56,7%, у лиц без метаболического синдрома — 25,2%. При этом анализировались связи между мочевой кислотой с другими составляющими метаболического синдрома. Степень корреляционных связей по данным нашего исследования представлена в таблице.

Таблица  
Показатели корреляционной зависимости концентрации мочевой кислоты крови от уровня других компонентов метаболического синдрома

Параметры метаболического синдрома	r	p
ОТ/ОБ	0,27	<0,01
ИМТ	0,26	<0,01
ИММЛЖ	0,08	н/д
ХС ЛПНП	0,24	0,05
ХС ЛПВП	0,07	н/д
ТГ	0,27	<0,01
Глюкоза	0,28	<0,01
ИРИ-0	0,34	<0,001

Примечание. ОТ/ОБ — отношение объема талии к объему бедер; ИМТ — индекс массы тела; ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; ХС ЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности; ТГ — триглицериды, ИРИ-0 — иммунореактивный базальный инсулин.

При проведении корреляционного анализа зависимости концентрации мочевой кислоты в крови от уровня других параметров метаболического синдрома установлено, что наиболее достоверная прямая корреляция имела место между величиной гиперурикемии, с одной стороны, и показателями, отражающими степень ожире-

ния — с другой (ИМТ, ОТ/ОБ) ( $p < 0,01$ ). Кроме того, концентрация мочевой кислоты достоверно прямо коррелировала с содержанием триглицеридов, уровнем гликемии, базального инсулина, ХС ЛПНП. Зависимость степени гиперурикемии от показателей ИММЛЖ и ХС ЛПВП имела недостоверный характер (рисунок).

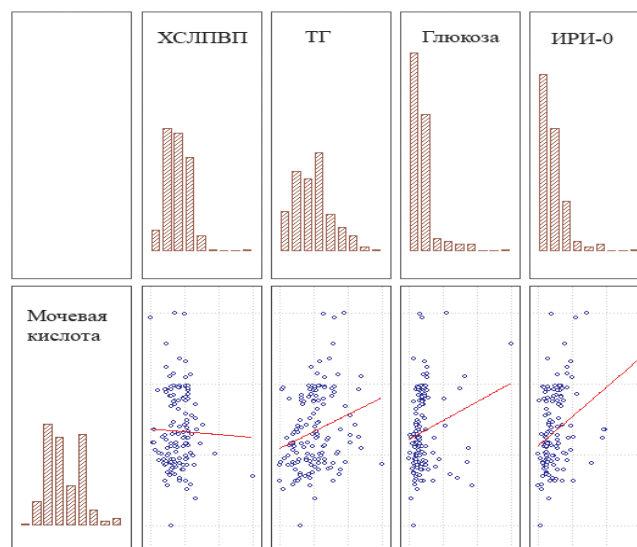


Рисунок. Корреляционная зависимость концентрации мочевой кислоты и других компонентов метаболического синдрома.

Таким образом, анализируя эти связи, можно предположить, что при патологических изменениях в организме, приводящих к развитию метаболического синдрома, а в дальнейшем и ИБС, происходит паритетное изменение концентрации этих регуляторов метаболизма. Следовательно, у женщин с ИБС в перименопаузе содержание сывороточной мочевой кислоты достоверно коррелирует с другими компонентами синдрома инсулинорезистентности, такими как ожирение, нарушение липидного и углеводного обмена, что позволяет расценивать гиперурикемию как диагностический критерий метаболического синдрома.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бритов А.Н. Профилактика артериальной гипертензии на популяционном уровне: возможности и актуальные задачи // Рус. мед. журн.— 1997.— № 5.— С. 571–576.
2. Ruilope L.M., Garcia-Puig J. Hyperuricemia and Renal Function // Current Hypertension Reports.— 2001.— № 3.— P. 197–202.
3. Alderman M.H. Serum uric acid as a cardiovascular risk factor for Heart Disease // Current Hypertension Reports.— 2001.— № 3.— P. 184–189.
4. Burnier M., Brunner H.R. Is hyperuricaemia a predictor of cardiovascular risk // Curr Opin Nephrol Hypertens.— 1999.— № 8.— P. 167–172.
5. Alderman M.H., Cohen H., Madhavan S., Kivlighn S. Serum uric acid and cardiovascular events in successfully treated hypertensive patients // Hypertension.— 1999.— № 34.— P. 144–150.
6. Fang J., Alderman M.H. Serum uric acid and cardiovascular mortality. The NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971–1992 // JAMA.— 2000.— № 283.— P. 2404–2410.
7. Bengtsson C., Lapidus L., Stendahl C., Waldenström J. Hyperuricaemia and risk of cardiovascular disease and overall death // Acta Med. Scand.— 1988.— № 224.— P. 549–555.



8. *Levine W., Dyer A.R., Shekelle R.B. et al.* Serum uric acid and 11.5-year mortality of middle-aged women: Findings of Chicago Heart Association Detection Project in Industry // *J. Clin. Epidemiol.*— 1989.— № 42.— P. 257–267.
9. *Culleton B., Larson M.G., Kannel W.B., Levy D.* Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death. The Framingham Heart Study // *Ann. Intern. Med.*— 1999.— № 131.— P. 7–13.
10. *Liese A.D., Hense H-W. et al.* Association of serum uric acid with all-cause and cardiovascular disease mortality and incident myocardial infarction in the BB MONICA Augsburg cohort // *Epidemiology.*— 1999.— № 10.— P. 391–397.
11. *Зимин Ю.В.* Происхождение, диагностическая концепция и клиническое значение синдрома инсулинорезистентности или метаболического синдрома X // *Кардиология.*— 1998.— № 6.— P. 71–81.
12. *Kaplan N.M.* The deadly quartet: upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension // *Arch. Intern. Med.*— 1989.— № 149.— P. 1514–1520.
13. *Мухин Н.А., Балкаров И.М., Шоничев Д.Г., Лебедева М.В.* Нормирование артериальной гипертензии при уратном тубулоинтестициальном поражении почек // *Тер. арх.*— 1999.— № 6.— P. 23–27.
14. *Agamah E.S., Srinivasan S.R., Webber L.S., Berenson G.S.* Serum uric acid and its relations to cardiovascular disease risk factors in children and young adults from a biracial community: The Bogalusa Heart Study // *J. Lab. Clin. Med.*— 1991.— № 118.— P. 241–249.
15. *Rathmann W., Funkhouser E., Dyer A.R., Roseman J.M.* Relations of hyperuricemia with the various components of insulin resistance syndrome in young black and white adults: The CARDIA study. Coronary Artery Risk Development in Young Adults // *Ann. Epidemiol.*— 1998.— № 8.— P. 250–261.
16. *Lee Y., Sparrow D., Vokonas P.S. et al.* Uric acid and coronary heart disease risk: Evidence for a role of uric acid in obesity–insulin resistance syndrome. The Normative Aging Study // *Amer. J. Epidemiol.*— 1995.— № 142.— P. 288–294.
17. *Bonora E., Targher C., Zenere M.B. et al.* Relationship of uric acid concentration to cardiovascular risk factors in young men. Role of obesity and central fat distribution. The Verona Young Men Atherosclerosis Risk factors Study // *Int. J. Obesity Relat. Metab. Dis.*— 1996.— № 20.— P. 975–980.
18. *Bruno C., Cavallo-Perin P., Barger C. et al.* Prevalence and risk factors for micro- and macroalbuminuria in an Italian population-based cohort of NIDDM subjects // *Diabetes Care.*— 1996.— № 19.— P. 43–47.
19. *Li Y., Stamler J., Xiao Z. et al.* Serum uric acid and its correlate in Chinese adult population, urban and rural, of Beijing. The PRC-USA Collaborative Study in Cardiovascular and Cardiopulmonary Epidemiology // *Int. J. Epidemiol.*— 1997.— № 26.— P. 288–296.
20. *Lehto R., Niskanen L., Ronnema T., Laakso M.* Serum uric acid is a strong predictor of stroke in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus // *Stroke.*— 1998.— № 29.— P. 635–639.
21. *Bovert P., Shamlaye C., Kitua A. et al.* High prevalence of cardiovascular risk factors in Seychelles (Indian Ocean) // *Arterioscler. Thromb.*— 1991.— № 11.— P. 1730–1736.
22. *Уайт А., Хендлер Ф., Смит Э. и др.* Основы биохимии.— М.: Мир, 1981.
23. *Garcia Puig J., Ruilope L.M.* Uric acid as a cardiovascular risk factor in arterial hypertension // *J. Hypertens.*— 1999.— № 17.— P. 869–872.
24. *Reaven G.M.* The kidney: An unwilling accomplice in syndrome X // *Amer. J. Kidney Dis.*— 1997.— № 30.— P. 928–931.
25. *Kerkalainen P., Sarlund H., Laakso M.* Long-term association of cardiovascular risk factors with impaired insulin secretion and insulin resistance // *Metabolism.*— 2000.— № 49.— P. 1247–1254.

Поступила в редакцию 1.04.2005 г.  
Рецензент А.В.Козлов.

УДК 612.42:616.36-002

## РОЛЬ ЛИМФАТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ В МЕХАНИЗМЕ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО ГОМЕОСТАЗА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ХРОНИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ И ЕГО КОРРЕКЦИИ

*Т.А.Асташова, Е.Г.Юрова, С.В.Морозов*

ГУ НИИ клинической и экспериментальной лимфологии СО РАМН, г. Новосибирск, Россия

## THE ROLE OF LYMPHATIC SYSTEM IN THE MECHANISM OF OXIDATIVE HOMEOSTASIS IN EXPERIMENTAL CHRONIC HEPATITIS AND ITS CORRECTION

*T.A.Asrashova, Ye.G.Yurova, S.V.Morozov*

GU Scientific Research Institute of clinical and experimental lymphology, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Novosibirsk, Russia

© Коллектив авторов, 2005 г.

Изучена роль лимфатической системы в механизме окислительного гомеостаза при моделировании хронического гепатита у крыс и коррекции рациона питания животных биологически активной добавкой к пище «Гармония Вита П», а также воздействием низкоэнергетического гелий-неонового лазерного излучения. Исследованы закономерности накопления и распределения свободных жирных кислот как маркеров патогенной активации перекисного окисления липидов в лимфе из центрального грудного протока и периферической венозной крови. Функциональная роль лимфатической системы в поддержании окислительного равновесия реализуется механизмом сброса части модифицированной лимфы в кровеносное русло и заключается в перераспределении долевых вкладов свободных жирных кислот, компенсирующем развитие эндотоксикоза: на фоне общего увеличения пула кислот в крови резко возрастает доля насыщенных свободных жирных кислот, не участвующих в качестве субстратов в процессах перекисного окисления липидов. Изучение профилей распределения по долевым вкладам свободных жирных кислот и накопления общего пула кислот позволило выявить особенности регулирующих механизмов предложенной коррекции. Так, лимфокорректирующее воздействие разработанной в институте НИИ клинической и экспериментальной лимфологии биологически активной добавки «Гармония Вита П» для коррекции рациона питания обусловлено, по всей видимости, ее биологически активными составляющими: биофлавоноиды и микроэлементы способны усиливать антиоксидантную активность, а пищевые волокна, осуществляя сорбентную детоксикацию, способны разгружать лимфодренажные пути пораженной области.

The role of lymphatic system in the mechanism of oxidative homeostasis in modelling chronic hepatitis in rats and correction of feeding ration of animals with biologically active admixture to food «Harmony Vita P» as well as influence of low-energy helium-neon laser irradiation was studied. Rules of accumulation and distribution of free fatty acids as markers of pathogenic activation of peroxide oxidation of lipids in the lymph from the central thoracic duct and peripheral venous blood are investigated. The functional role of lymphatic system in maintaining oxidative balance is realized by the mechanism of shunt of a part of modified lymph in the bloodstream and consists in redistribution of the share of free fatty acids compensating development of endotoxycosis against the background of the general increase of the pool of acids in the blood: there is a sharp increase of the share of saturated free fatty acids which do not participate in the processes of peroxide oxidation of lipids as substrates. The study of profiles of distribution according to the share of free fatty acids in accumulation of the general pool of acids allowed to reveal special features of regulatory mechanisms of the suggested correction. Thus the lymph correcting effect of biologically active admixture food «Harmony Vita P» developed at the Scientific research institute of clinical and experimental lymphology for correction of the feeding ration is most likely due to its biologically active components: bioflavonoids and trace elements can increase antioxidation activity and alimentary fibres performing detoxification are able to unload lymphodrainage tracts of the affected area.

## ВВЕДЕНИЕ

Состояние здоровья может определяться как динамическое равновесие между окружающим экзoэкологическим и организменным эндoэкологическим пространствами. Постоянство внутренней среды организма, его эндoэкологии поддерживается лимфатической системой [1, 2]. Состояние болезни, сопровождающееся развитием эндотоксикоза, вызывает катастрофу в эндoэкологическом пространстве вследствие нарушений деятельности микроциркуляторного русла, лимфатической системы и накопления токсичных метаболитов в интерстициальном пространстве. Патология печени, в том числе экологически зависимая, влияет на все виды обмена, нарушает эндoэкологическое равновесие, обуславливая недостаточность дренажно-детоксикационных процессов в лимфатической системе и развитие генерализованного эндотоксикоза.

Экспериментальный гепатит, вызываемый введением приоритетного по данным ВОЗ экотоксиканта — четыреххлористого углерода  $CCl_4$  — по многим показателям сходен с клиническими формами гепатитов, характеризующихся выраженной патогенетической липидной перекисидацией [3, 4]. Высокую токсичность  $CCl_4$  связывают с образованием свободных радикалов, повышающих активность перекисного окисления липидов (ПОЛ) [5, 6]. Процессы ПОЛ, как известно, контролируют механизм окислительного гомеостаза, определяя состояние про- и антиоксидантного равновесия. Степень декомпенсации процессов ПОЛ характеризует переход от нормы к патологии. Морфологическим исходом процесса активации ПОЛ в патогенезе мембранных повреждений является формирование полярных перекисных каналов повышенной проницаемости.

Субстратами ПОЛ являются ненасыщенные свободные жирные кислоты (СЖК), находящиеся в положении мембранных фосфолипидов. Увеличение пула СЖК, особенно долевого вклада их ненасыщенных представителей, изменение профилей накопления и распределения СЖК в биологическом материале может служить указанием на усиление окислительных, повреждающих клеточные мембраны процессов и, как следствие, нарушение окислительного гомеостаза.

Цель работы — изучение роли лимфатической системы в механизме окислительного гомеостаза в условиях экспериментального хронического гепатита и его коррекции путем воздействия низкоэнергетического лазерного излучения и фонового приема биологически активной добавки к пище.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В работе использовали здоровых половозрелых крыс-самцов линии Вистар с исходной массой тела 180–220 г. Контрольные и опытные животные одного возраста были получены из питомника «Рассвет» (г. Томск). Животные содержались в виварии в одинаковых условиях на стандартном рационе. Все эксперименты выполнены в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных», утвержденными Приказом Минздрава СССР № 577 от 12.08.1977 г.

Модель хронического гепатита (ХГ) создавалась эндогастральным введением 25% масляного раствора  $CCl_4$  в дозе 0,1 мл на 100 г массы тела 2 раза в неделю в течение 28 дней. В динамике эксперимента для усиления токсического воздействия животным в поилках давали 5% раствор этилового спирта [7]. Начиная с 29-х суток эксперимента стандартный рацион вивария смешивали с биологически активной добавкой к пище (БАД) «Гармония Вита П» (10 мг на 100 г массы тела) и давали животным в течение 14 сут. Воздействие низкоэнергетическим гелий-неоновым лазерным излучением выполняли по методике Ю.И.Бородина и соавт. (1997) [8] чрезкожным облучением области проекции вилочковой железы в течение 10 мин, плотность потока мощности 25 мВт/см<sup>2</sup>, диаметр светового пятна 2 см. Облучение животных экспериментальной группы выполняли ежедневно, начиная с 29-х суток эксперимента, в течение 14 дней.

Животные были разделены на 5 групп по 10 особей в каждой: контрольная, экспериментальная с эндогастральным введением воды, экспериментальная с эндогастральным введением  $CCl_4$ , группа с фоновым приемом БАД «Гармония Вита П», группа с лазерным облучением. В качестве объектов исследования были выбраны лимфа из грудного протока (центральная) и периферическая венозная кровь. Под этиминаловым наркозом осуществляли прижизненный забор крови из хвостовой вены и лимфы из грудного протока по методике Ю.И.Бородина и соавт. (1992) и А.В.Кузнецова (1992) [9, 10]. К пробам всех образцов добавляли 1 каплю 10<sup>-5</sup> М раствора 2,6-дитрет-бутил-4-метилфенола в метаноле для предотвращения процессов автоокисления. Кровь центрифугировали в течение 20 мин со скоростью 1500 об./мин. Затем с помощью пипетки с переменным объемом собирали сыворотку крови в эпиндорфы. Пробы всех образцов замораживали и хранили при температуре –20°С. При подготовке пробы трижды экстрагировали смесью хлороформа, метанола и воды 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° С.

Анализ метиловых эфиров жирных кислот, полученных методом diaзотирования, выполняли 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° С до 300° С при скорости нагрева 10° С в 1 минуту, температура узла ввода пробы и детектора — 300° С. Идентификацию метиловых эфиров жирных кислот в пробах выполняли методом хромато-масс-спектрометрии и добавок заведомых образцов. Хромато-масс-спектрометрический анализ проводили на газовом хроматографе HP-6890A с капиллярной колонкой HP-5МС и масс-селективным детектором HP-5972A, снабженным библиотекой масс-спектров «NIST CSD» и системой обработки данных ChemStation фирмы «Хьюлетт Паккард», температуру колонки программировали от 40° С до 300° С при скорости нагрева 10° С в минуту, температура узла ввода пробы — 280° С.

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

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Лимфатическая система способствует достижению физиологического оптимума внутренней среды организма, играя важную роль в системе гуморального транспорта и обеспечивая нормальный гомеостаз жидкостей [2, 11]. Функциональное единство системы гуморального транспорта обеспечивается движением в цепи кровь — ткань — лимфа — кровь. В результате фильтрации плазмы в кровеносных капиллярах жидкость выходит в интерстициальное пространство, образуя интерстициальную жидкость, часть которой резорбируется обратно в кровь, а часть поступает в лимфатические капилляры, образуя лимфу, которая затем вливается в кровеносное русло. Информация о сравнительном распределении и накоплении в лимфе и крови таких маркеров эндотоксикоза, как субстраты липопероксидации — СЖК, позволяет судить о глубине и степени выраженности патологического процесса.

В настоящем исследовании в качестве основных определялись следующие представители СЖК: насыщенные кислоты — миристиновая

(14:0), пальмитиновая (16:0), стеариновая (18:0); ненасыщенные кислоты — пальмитолеиновая (16:1), олеиновая (18:1), линолевая (18:2), арахидоновая (20:4). В лимфе и периферической венозной крови выявлено накопление и распределение СЖК в динамике эксперимента. Долевые вклады насыщенных и способных выступать субстратами ПОЛ ненасыщенных СЖК, формирующих профили СЖК, могут быть охарактеризованы такой величиной, как индекс насыщенности (ИН), определяемый отношением суммарного пула насыщенных кислот к суммарному пулу ненасыщенных СЖК. Итак, уменьшение величины ИН в динамике эксперимента служит указанием на возрастание доли ненасыщенных СЖК и, следовательно, активацию процессов ПОЛ.

Показано, что величина пула СЖК во всех объектах исследования находилась в интервале от 42,3% до 65,5%. Изменение величины пула СЖК в динамике эксперимента определяли по разнице суммы СЖК в условиях хронического гепатита и в норме или в условиях фоновой коррекции. Показано, что накопление и распределение СЖК в изучаемых пробах в экспериментальной группе животных с эндогастральным введением воды не имеет достоверных отличий от соответствующих значений в контрольной группе.

Данные табл. 1 выявляют увеличение пула СЖК в пробах лимфы в условиях развития хронического гепатита на 9,7% по сравнению с контролем. Показано, что основной вклад (9,2%) в указанную сумму кислот принадлежит ненасыщенным СЖК, что обусловило уменьшение по сравнению с нормой величины ИН на 13,8%. Кроме того, выявлено возрастание по сравнению с нормой в 4,2 раза долевого вклада арахидоновой кислоты, общепринятого маркера активации ПОЛ. Полученные данные указывают на активацию липопероксидации и развитие у экспериментальных животных токсиколимфии.

Представленные в табл. 2 данные свидетельствуют о значительном — на 23,2% — увеличении пула СЖК в пробах крови по сравнению с контролем. Однако, в отличие от проб лимфы, выявлены практически одинаковые вклады в указанную величину насыщенных СЖК (11%) и ненасыщенных СЖК (12,2%). Обнаруженное перераспределение долевых вкладов кислот в общий пул СЖК в условиях хронического гепатита обусловило превышение нормы величины ИН в 2,3 раза. Выявлено значительно меньшее, чем для проб лимфы, превышение нормы для долевого вклада арахидоновой кислоты — в 2,8 раза.

Таким образом, для условий экспериментального хронического гепатита установлены существенные различия в величинах накопления общего пула СЖК и в перераспределении долевых

Таблица 1

**Распределение и накопление свободных жирных кислот в лимфе при экспериментальном хроническом гепатите и его коррекции лазерным излучением и фоновым приемом биологически активной добавки к пище «Гармония Вита П» (M±m)**

Свободные жирные кислоты	Контроль	Хронический гепатит	Хронический гепатит + лазер	Хронический гепатит + биологически активная добавка
14:0 — миристиновая кислота	0,30±0,01	0,96±0,05*	1,24±0,08*	1,37±0,06*
16:1 — пальмитоолеиновая кислота	1,12±0,05	4,23±0,21*	2,35±0,21*	2,30±0,19*
16:0 — пальмитиновая кислота	10,71±0,85	9,70±0,15	9,45±0,54	10,68±0,74
18:2 — линолевая кислота	23,44±0,22	29,70±0,81*	23,84±0,38	22,85±0,25
18:1 — олеиновая кислота	16,32±0,95	14,86±0,87	15,72±0,65	16,56±0,12
18:0 — стеариновая кислота	0,85±0,04	1,70±0,08*	1,43±0,08*	2,15±0,18*
20:4 — арахидоновая кислота	0,40±0,03	1,69±0,09*	1,20±0,10*	0,55±0,05
Σ СЖК	53,14±0,31	62,84±0,39*	55,23±0,29*	56,46±0,23*
Σ насыщенных СЖК	11,86±0,3	12,36±0,23	12,12±0,23	14,20±0,33*
Σ ненасыщенных СЖК	41,28±0,31	50,48±0,5*	43,11±0,34*	42,26±0,15
ИН=Σ СЖК насыщ. / Σ СЖК ненасыщ.	0,29	0,25	0,28	0,34

Здесь и в табл. 2: \* —  $p < 0,05$  при сравнении с показателями интактных животных.

Таблица 2

**Распределение и накопление свободных жирных кислот в сыворотке крови при экспериментальном хроническом гепатите и его коррекции лазерным излучением и фоновым приемом биологически активной добавки к пище «Гармония Вита П» (M±m)**

Свободные жирные кислоты	Контроль	Хронический гепатит	Хронический гепатит + лазер	Хронический гепатит + биологически активная добавка
14:0 — миристиновая кислота	1,06±0,06	1,57±0,08*	1,85±0,10*	2,25±0,11*
16:1 — пальмитоолеиновая кислота	1,24±0,09	3,23±0,18*	4,26±0,22*	1,85±0,09*
16:0 — пальмитиновая кислота	9,49±0,55	18,86±0,25*	10,69±0,21	13,75±0,43*
18:2 — линолевая кислота	12,98±0,84	18,37±0,35*	19,45±0,17*	14,15±0,25
18:1 — олеиновая кислота	16,20±0,21	19,27±0,38*	16,92±0,92	16,25±0,35
18:0 — стеариновая кислота	0,31±0,01	1,42±0,09*	2,36±0,16*	2,15±0,18*
20:4 — арахидоновая кислота	0,98±0,10	2,76±0,18*	1,45±0,08*	1,25±0,10
Σ СЖК	42,26±0,27	65,48±0,22*	56,98±0,27*	51,65±0,22*
Σ насыщенных СЖК	10,86±0,21	21,85±0,11*	14,90±0,16*	18,15±0,24*
Σ ненасыщенных СЖК	31,40±0,31	43,63±0,27*	42,08±0,35*	33,50±0,2*
ИН=Σ СЖК насыщ. / Σ СЖК ненасыщ.	0,35	0,50	0,35	0,54

вкладов кислот, образующих профили СЖК, в пробах лимфы и крови. В нормальных условиях суммарное содержание СЖК в лимфе превышает таковое в крови на 10,3%, при переходе к модели наблюдается инверсия этого соотношения: пул СЖК в крови на 2,6% больше, чем в лимфе. Полученные данные указывают на реализацию механизма усиленного сброса части лимфы в кровеносное русло. По всей видимости, функциональная роль лимфатической системы заключается в перераспределении долевых вкладов СЖК, компенсирующем развитие эндотоксикоза: на фоне общего увеличения пула кислот в крови резко возрастает доля насыщенных СЖК, не участвующих в качестве субстратов

в процессах ПОЛ, тем самым регулируется процесс окислительного равновесия, замедляя развитие эндотоксикоза.

Поражение лимфатической системы, вызванное развитием токсиколимфии в условиях экспериментального хронического гепатита, и, как следствие, ухудшение ее дренирующей способности определяют необходимость поиска способов нормализации патологических сдвигов в микросреде, окружающей клетку. Выявленная в условиях модели активация ПОЛ предполагает развитие окислительного стресса и, следовательно, напряжение механизмов антиоксидантной защиты. Широко известна мембраностабилизирующая активность растительных полифеноль-

ных соединений — биофлавоноидов, которую связывают прежде всего с их способностью тормозить процессы ПОЛ, благодаря высокой антирадикальной активности [12, 13]. Известно корригирующее действие применения биофлавоноидов в курсе восстановительного лечения клинических [3] экспериментальных гепатитов, причем показано ослабление токсического действия СС14 [14]. Поступление биофлавоноидов во внутреннюю среду организма не только потенцирует антиоксидантную активность, но также нормализует проницаемость стенок капилляров, стимулирует метаболическую активность клеток, усиливает дренажно-детоксикационную функцию лимфатической системы, влияя на процессы лимфообразования и лимфооттока.

Для развития методов дренажа интерстиция, коррекции обменных нарушений гуморальной среды, устранения дисбаланса биологически активных соединений, улучшения иммунного статуса, восстановления проницаемости мембран и улучшения стимуляции моторики кишечника в НИИ клинической и экспериментальной лимфологии разработаны природные фитосорбционные биостимулирующие средства фоновой коррекции [15, 16].

В настоящем исследовании для восстановительного лечения экспериментальной патологии использовалась БАД «Гармония Вита П» — источник флаволигнанов, пищевых волокон, калия, фосфора, кальция, магния, меди и цинка (свидетельство о государственной регистрации № 77.99.11.3.У.2176.9.04 от 01.09.2004 г.). Приведенные в табл. 1 данные для группы животных с фоновым приемом БАД указывают на уменьшение величины пула СЖК в пробах лимфы по сравнению с таковой для группы без коррекции: общий пул превышает норму лишь на 3,3%. При этом, в отличие от условий хронического гепатита, основной вклад в превышение принадлежит не участвующим в окислительных процессах насыщенным кислотам — 2,3%. Выявленное перераспределение СЖК определяет превышающий норму на 17,2% ИН. Кроме того, в пробе лимфы доля арахидоновой кислоты в этой группе коррекции более чем в 3 раза ниже, чем в экспериментальной, и приближается к норме.

Аналогичные, но еще более выраженные тенденции выявляют представленные в табл. 2 данные для проб крови в условиях коррекции. Показано уменьшение величины пула СЖК по сравнению с таковой для экспериментальной группы на 13,8%. Однако данная величина по-прежнему выше нормы на 9,4%, но 7,9% этой величины принадлежит пулу насыщенных СЖК. Такое распределение СЖК обуславливает в пробе крови превышение нормы для величины ИН на 54,3%. Выявлена тенденция приближения к норме вкла-

да основного субстрата ПОЛ: доля арахидоновой кислоты в 2,2 раза ниже измеренной величины для экспериментального гепатита. Кроме того, отмечено восстановление характерного для нормальных условий соотношения пулов СЖК в лимфе и крови. Совокупные данные указывают на выраженное ослабление процессов патогенной активации ПОЛ и, как следствие, купирование развития токсиколимфии и эндотоксикоза.

Таким образом, при коррекции рациона экспериментальных животных БАД «Гармония Вита П» за счет содержания в ней способных выступать эссенциальными для данной патологии нутриентов выявляется тенденция стабилизации состояния окислительного гомеостаза в лимфе и крови.

Выбор коррекции низкоэнергетическим гелий-неоновым лазерным излучением обусловлен данными [17] о его выраженном лимфокорригирующем действии в условиях развития патологической активации ПОЛ. В группе животных с указанной коррекцией величина пула СЖК в пробах лимфы приближается к контрольным значениям, превышая их лишь на 2% (см. табл. 1). В данных условиях обнаружено также соответствие норме распределения по долевым вкладам насыщенных и ненасыщенных СЖК, соответственно величина ИН в пробе лимфы ниже нормы лишь на 3,5%. Однако доля арахидоновой кислоты в 3 раза превышает контрольные значения. Анализ данных табл. 2 для проб крови в условиях лазерной коррекции указывает на то, что накопление СЖК по-прежнему превышает норму, но уже на 14,7%. При этом выявлен пропорциональный прирост по сравнению с нормой совокупных вкладов ненасыщенных и ненасыщенных СЖК, обусловивший для проб крови соответствующую контрольному значению величину ИН. Значения для арахидоновой кислоты в пробе крови в условиях лазерной коррекции превышают норму в 1,5 раза. Совокупность полученных результатов для данной группы коррекции указывает на необходимость продолжения восстановительного лечения.

## ВЫВОДЫ

Таким образом, выбор свободных жирных кислот в качестве маркеров эндотоксикоза позволяет изучить процессы лимфодетоксикации как звена в механизме окислительного гомеостаза в условиях экспериментального хронического гепатита, его лучевой и фоновой фитокоррекции. Функциональная роль лимфатической системы в поддержании окислительного равновесия реализуется через механизм сброса части модифицированной лимфы в кровеносное русло и заключается в перераспределении долевого вклада свободных жирных кислот, компенсирую-

шем развитие эндотоксикоза: на фоне общего увеличения пула кислот в крови резко возрастает доля насыщенных свободных жирных кислот, не участвующих в качестве субстратов в процессах перекисного окисления липидов.

Изучение профилей распределения по долевым вкладом свободных жирных кислот и накопления общего пула кислот позволило выявить особенности регулирующих механизмов предложенной коррекции. Так, лимфокорригирующее

воздействие разработанной в НИИ клинической и экспериментальной лимфологии БАД «Гармония Вита П» для коррекции рациона питания обусловлено, по всей видимости, ее биологически активными составляющими: биофлавоноиды и микроэлементы способны усиливать антиоксидантную активность, а пищевые волокна, осуществляя сорбентную детоксикацию, способны разгружать лимфодренажные пути пораженной области.

### ЛИТЕРАТУРА

1. *Бородин Ю.И.* Эндоекология, лимфология и здоровье // Бюл. СО РАМН.— 1999.— № 2.— С. 5–7.
2. *Левин Ю.М.* Лечение, оздоровление, профилактика в условиях кризиса экологии организм.— М., 1998.— 231 с.
3. *Колтаков М.А.* Восстановительные процессы в печени при лимфотропной терапии хронических гепатитов: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.— Новосибирск, 2001.— 38 с.
4. *Wang P.Y., Kaneko T., Tscada H. et al.* Time course of hepatic injuries induced by chloroform and by carbon tetrachloride: comparison of biochemical and histopathological changes // Arch. Toxicol.— 1997.— Vol. 71, № 10.— P. 638–645.
5. *Бурлакова Е.Б., Губарева А.Е., Архипова Г.В., Рогинский В.А.* Модуляция перекисного окисления липидов биогенными аминами в модельных системах // Вопр. мед. химии.— 1992.— № 2.— С. 17–20.
6. *Губский Ю.И.* Коррекция химического поражения печени.— Киев, 1989.— 247 с.
7. *Юрова Е.Г.* Регионарные лимфатические узлы печени и тонкой кишки при хронической интоксикации тетрахлорметаном и у условиях коррекции лазерным излучением и фитопрепаратами: Автореф. дис... канд. мед. наук.— Новосибирск, 2004.— 19 с.
8. *Бородин Ю.И., Асташов В.В., Майоров А.П., Казаков О.В.* Морфофункциональные преобразования в тимусе и лимфатических узлах при различных способах облучения гелий-неоновым лазером // Бюл. exper. биол.— 1997.— № 5.— С. 588–590.
9. *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.
10. *Кузнецов А.В.* Новый способ забора лимфы у животных // Бюл. exper. биол.— 1992.— Т. 116, № 9.— С. 329–331.
11. *Банин В.В.* Структурные варианты механизмов обмена внутренней среды // Бюл. СО РАМН.— 2001.— № 4.— С. 11–13.
12. *Middleton E.* Flavonoids and bioflavonoids.— Budapest, 1986.— P. 381–388.
13. *Maulik G., Maulik N., Bhandari V. et al.* Evaluation of antioxidant effectiveness of a few herbal plants // Free Radic. Res.— 1997.— Vol. 27, № 2.— P. 221–228.
14. *Wolfgang G.H., Jolly R.A., Donarski W.J. et al.* Inhibition of carbon tetrachloride-induced lipid peroxidation by novel antioxidant in rat hepatic microsomes: dissociation from hepatoprotective effects in vivo // J. Biol. Toxicol.— 1990.— Vol. 5, № 3.— P. 167–174.
15. *Патент № 2149013 (РФ) «Биостимулирующее средство и способ лечения соматических заболеваний»* / Бородин Ю.И., Асташова Т.А., Асташов В.В. и др. // Бюл.— 2000.— № 14.
16. *Асташова Т.А., Савицкая И.В.* Использование фитосорбционного комплекса Лимфосан в терапевтической практике // Эфферентная терапия.— 1999.— Т. 5, № 3.— С. 63–66.
17. *Асташова Т.А., Анцырева Ю.А., Казаков О.В., Морозов С.В.* Лимфатическая система в механизме окислительного гомеостаза при моделировании циркуляторных нарушений и их коррекции низкоэнергетическим лазерным излучением // Бюлл. СО РАМН.— 2005.— № 1.— С. 74–78.

Поступила в редакцию 18.05.2005 г.  
Рецензент *М.Я.Малахова.*

УДК 573.5:615.015:616.12

## СОВРЕМЕННЫЕ ДАННЫЕ О МЕХАНИЗМАХ ДЕЙСТВИЯ ЭЛЕКТРОМАГНИТНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ МИЛЛИМЕТРОВОГО ДИАПАЗОНА И ЕГО ИСПОЛЬЗОВАНИИ В КАРДИОЛОГИИ

*С.С.Паршина*

Саратовский государственный медицинский университет, Россия

## MODERN DATA OF MECHANISMS OF ELECTROMAGNETIC RADIATION OF MILLIMETRE RANGE AND ITS APPLICATION IN CARDIOLOGY

*S.S.Parshina*

Saratov state medical university, Russia

© С.С.Паршина, 2005 г.

Представлены современные данные о механизмах действия электромагнитного излучения миллиметрового диапазона и обзор работ, посвященных его применению при сердечно-сосудистой патологии за последние 10 лет.

The review presents modern data of mechanisms of electromagnetic radiation of millimetre range devoted to their application in cardiovascular pathology for the last 10 years.

### Современные представления о биологических эффектах электромагнитного излучения миллиметрового диапазона

Электромагнитное излучение миллиметрового диапазона (ЭМИ ММД) является в настоящее время известным и достаточно хорошо изученным методом, который с большим успехом используется в комплексной терапии у пациентов с самой разнообразной, в том числе и сердечно-сосудистой, патологией.

Электромагнитное излучение нетепловой интенсивности миллиметрового диапазона или излучение в диапазоне крайне высоких частот (КВЧ-излучение) включает в себя электромагнитные колебания с частотой от  $3 \times 10^{10}$  Гц до  $3 \times 10^{11}$  Гц, что соответствует длинам волн от 1 до 10 мм. Квант энергии миллиметровых волн (ММ-волн) при этом на 2 порядка меньше энергии водородных связей, и составляет  $1,2 \times 10^{-4}$  эВ, поэтому он не может вызвать разрыва молекулярных связей и необратимого повреждения молекул и атомов [1]. В таких случаях говорят об управляемом, или информационном, действии электромагнитного излучения [2].

Гипотеза о роли собственных электромагнитных полей в регуляции и синхронизации процессов в целостном организме впервые была высказана А.Эйнштейном (1905, 1906, 1912, 1913). Согласно современным представлениям, клетки, молекулы, атомы, участки клеточных мембран и биосистемы в целом имеют спектр дипольных

автоколебаний в диапазоне от 10–11 до 10–12 Гц, т. е. в диапазоне ММ-волн [3–5]. Рецепция и обработка электромагнитных колебаний в живых системах являются не только возможными, но и неотъемлемыми свойствами всех биологических систем [2, 6]. В живых организмах в процессах жизнедеятельности используется весь гигантский диапазон частот электромагнитных колебаний, но управление этими процессами сосредоточено только в указанной узкой полосе частот [7].

История исследования эффектов электромагнитного излучения ММ-диапазона при взаимодействия с биологическими объектами насчитывает около 40 лет. В 1965 г. под руководством академика Н.Д.Девяткова были начаты работы по изучению влияния ЭМИ ММД на живые организмы. В 1965–1966 гг. в России под руководством академика Н.Д.Девяткова и профессора М.Б.Голанта были разработаны первые серийные генераторы когерентных волн — лампы обратной волны, а в январе 1973 г. на сессии Отделения общей физики и астрономии АН СССР было сообщено об открытии биорезонансных эффектов ММ-излучения.

Значение биорезонансных эффектов ЭМИ ММД было оценено не только отечественными, но и зарубежными учеными [5]. По мнению некоторых современных авторов, открытие нетепловых эффектов миллиметрового излучения стоит в одном ряду с открытиями Ферми — Дирака и Бозе — Эйнштейна [8].



Известно, что у поверхности Земли отсутствуют естественные мощные источники излучения в ММ-диапазоне длин волн [2, 6], что исключает действие внешних помех [2, 9]. Именно поэтому в человеческом организме этот диапазон частот используется для информационной связи между клетками [2, 6, 10].

Поляризованные клеточные мембраны в нормальных условиях слабо излучают ММ-волны. При нарушении функции клеток мембраны деформируются и создаются условия для преимущественного возбуждения в них резонансных КВЧ-колебаний [2] для восстановления устойчивого состояния клеток [11].

Хотя каждая клетка живого организма и имеет свой индивидуальный ритм колебаний, совокупность клеток биологической системы колеблется с одинаковой частотой, задаваемой наиболее высокочастотным источником-лидером. С возрастом или вследствие перенесенных заболеваний когерентность производимых организмом колебаний снижается, что приводит к резкому увеличению мощности, необходимой для организации процессов управления. Когда это требование начинает превышать энергетические возможности организма, происходит обострение заболевания, и на каком-то этапе наступает гибель [2, 11]. Внешнее КВЧ-излучение не является источником энергии для установившихся когерентных колебаний в клетке, а лишь синхронизирует их [11].

Таким образом, качественно ЭМИ ММД не изменяет организм, но может отрегулировать его функционирование в пределах, присущих данному биологическому виду [12]. Результат воздействия связан с мобилизацией собственных сил организма для борьбы с заболеванием [2].

Первичная рецепция КВЧ-колебаний происходит преимущественно в коже, поскольку ММ-волны быстро затухают в верхнем слое кожи и глубина их проникновения в организм человека составляет 0,3–0,5 мм [6, 13]. Экспериментально были обнаружены изменения морфологического и функционального состояния различных структур кожи под воздействием ЭМИ КВЧ [14, 15], что позволяет предположить наличие в коже регуляторной информационной системы. Кроме кожи, первичными акцепторами КВЧ-излучения могут выступать также кровеносные сосуды и клетки крови [16], что подтверждается результатами экспериментов по воздействию ЭМИ КВЧ на кровь и форменные элементы *in vitro* [17–21], а также клиническими исследованиями реакций системы гемостаза на КВЧ-воздействие [20, 21].

В 2003 г. В.Ф.Киричуком и соавт. был обнаружен новый эффект ЭМИ ММД — статистически достоверное изменение функциональной актив-

ности эритроцитов и тромбоцитов больных со стенокардией, инкубированных с форменными элементами крови, которые предварительно подвергались непосредственному КВЧ-облучению. Полученные результаты позволяют сделать вывод о существовании КВЧ-индуцированного межклеточного взаимодействия [22]. Данная работа позволяет объяснить, каким образом при небольшой энергетической экспозиции (например, при использовании прерывистых режимов облучения) в ответную реакцию на КВЧ-излучение вовлекаются многие системы и органы, а также организм человека в целом. Перенос информации о КВЧ-воздействии с одних форменных элементов на другие объясняет и сохранение терапевтического эффекта ММ-волн на длительное (несколько месяцев) время, намного превышающее срок жизни тех форменных элементов, которые присутствовали в организме пациента во время курса лечения ЭМИ ММД.

Первичными физиологическими мишенями считаются также рецепторы нервной системы, клетки диффузной нейроэндокринной (АПУД) системы, клетки иммунной системы (кожное депо Т-лимфоцитов), микрокапиллярное русло кровеносной системы и биологически активные точки, а также водный матрикс организма [23–25].

Слабый сигнал КВЧ-воздействия трансформируется внутри организма с использованием существующих каналов передачи информации [26] с помощью нервных волокон и гуморальной среды, после чего в реакцию на ММ-воздействие вовлекается весь организм [23, 24].

Ключевым свойством ММ-волн является их сильное поглощение молекулами воды и водными растворами [6]. Экспериментально подтверждена способность водных растворов аккумулировать энергию ЭМИ ММД [27–29]. Вода и водные растворы могут переизлучать ММ-волны в течение достаточно длительных отрезков времени, играя роль молекулярных КВЧ-генераторов. Опубликованы данные об образовании и сохранении в водных растворах активных форм кислорода под влиянием микроволнового поля, что может лежать в основе «памяти воды» [29].

Таким образом, представленные сведения [22, 29] позволяют обозначить морфологический субстрат для объяснения отсроченных и отдаленных эффектов использования в лечении ЭМИ ММД, неоднократно описанных различными авторами [20, 21, 30].

С 70–80-х годов XX в. ЭМИ ММД широко используется в медицине, охватывая широкий круг нозологических форм (в кардиологии, гастроэнтерологии, пульмонологии, гинекологии, травматологии, урологии, онкологии и др.) и носит название КВЧ-терапии [30]. Наиболее часто используются длины волн 7,1 мм и 5,6 мм, в насто-

ящее время ставшие уже «классическими» [20, 21, 23, 30–33]. Для лечения каждого заболевания разработана специальная программа [30]. Влияние ЭМИ ММД на человеческий организм зависит от конкретной патологии и характера сопутствующих ей нарушений [31].

#### **Использование электромагнитного излучения миллиметрового диапазона в кардиологии**

Несмотря на достаточно широкое применение ЭМИ ММД при сердечно-сосудистых заболеваниях [20, 21, 30, 32, 33], ежегодно появляются новые доказательства лечебного эффекта КВЧ-терапии у кардиологических больных.

За последнее десятилетие (1995–2005 гг.) существенно расширились представления о влиянии ЭМИ ММД на патогенетические звенья развития артериальной гипертензии, стенокардии, инфаркта миокарда, исследовано воздействие ММ-терапии на течение и прогноз заболеваний, недостаточно изученных ранее.

Так, под влиянием ММ-волн в остром периоде инфаркта миокарда обнаружены достоверное уменьшение эпизодов как болевой, так и безболевой ишемии миокарда, значительное повышение толерантности к физической нагрузке и уменьшение нарушения локальной сократимости миокарда [34]. Отмечена более быстрая нормализация активности калликреин-кининовой системы, что сопровождалось как клиническим улучшением (уменьшением частоты возникновения постинфарктной стенокардии, рецидивов ИМ, признаков сердечной недостаточности, нарушений ритма) [35], так и позитивными изменениями в состоянии микроциркуляторного русла, указывающими на значительное улучшение тканевой перфузии [36]. При этом выявлено благоприятное воздействие ММ-волн на состояние системы гемостаза: уменьшение гиперкоагуляции, активация фибринолитического и антикоагулянтного звеньев, а также уменьшение проявлений диссеминированного внутрисосудистого свертывания к 10-м суткам острого инфаркта миокарда [37].

Несмотря на изменение методики воздействия (ЭМИ ММД смешанной длины волны 7,1 мм и 4,9 мм через приставку-сумматор) [35–37], результаты исследования [37] согласуются с полученными ранее данными [21], что подчеркивает стойкость гипокоагуляционного эффекта ММ-волн у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС).

Применение в остром периоде инфаркта миокарда ЭМИ КВЧ 7,1 мм в дробном режиме  $2/5$  (2 мин — облучение, 5 мин — перерыв) позволило снизить частоту постинфарктной стенокардии с 15% до 8,5%, длительность суммарной суточной ишемии миокарда на 74,6% и продолжи-

тельность безболевой ишемии на 84,8% по сравнению с исходными значениями [38].

У больных с ИБС выявлено также антиоксидантное действие ЭМИ ММД, коррелирующее с клиническим эффектом [39]. Кроме того, обнаружено достоверное (более чем в 2 раза) снижение уровня содержания циркулирующих иммунных комплексов, что может быть одной из причин гипокоагуляционного эффекта ММ-волн [39].

Отмечены аниангинальное и антиаритмическое действие ММ-волн у больных с ИБС после аортокоронарного шунтирования, уменьшение симптомов сердечной недостаточности в послеоперационном периоде, улучшение коронарного и миокардиального резервов [40]. Терапевтический эффект у таких больных сохранялся в течение 9,3 мес.

У пациентов с гипертонической болезнью доказана целесообразность сочетания терапии ингибиторами АПФ и ЭМИ ММД для уменьшения гипертрофии левого желудочка [41], обнаружено улучшение состояния мозгового кровотока за счет уменьшения исходной асимметрии и увеличения кровенаполнения наиболее ишемизированных участков, что способствует стабилизации артериального давления [42].

Выявлено, что у больных с артериальной гипертензией отмечается различная чувствительность к ММ-излучению (при длине волны 5,6 мм и 7,1 мм), причем у высокочувствительных пациентов необходим подбор индивидуальных методик КВЧ-терапии, основанных на применении прерывистого режима и меньшей мощности излучения [43]. Установлено, что вегетативная симптоматика при использовании стандартных методик ЭМИ ММД возникает только у женщин при лабильном течении гипертонической болезни, в основном в период климакса. Таким образом, обнаружены половые различия в чувствительности к КВЧ-излучению, определена группа риска возникновения вегетативных реакций и подтверждена целесообразность использования прерывистых режимов ЭМИ ММД [43].

Установлено, что у больных со стенокардией ЭМИ ММД дает не только непосредственный (во время лечения), но и отсроченный гипокоагуляционный эффект, проявляющийся в дальнейшем нарастании антикоагулянтного и фибринолитического потенциалов системы гемостаза, угнетении прокоагулянтной способности крови после окончания курса КВЧ-терапии [44]. ЭМИ ММД способствует стабилизации состояния системы гемостаза на срок в среднем до 4 месяцев, после чего отмечаются гиперкоагуляционные сдвиги за счет снижения фибринолитической активности крови. В связи с этим авторы рекомендуют повторение курсов КВЧ-терапии для стабилизации процессов гемокоагуля-

ции у пациентов со стенокардией не позднее, чем через 4 месяца [44].

У больных со стенокардией напряжения высокого функционального класса (III–IV) [45] обнаружено, что комбинированная (КВЧ и медикаментозная) терапия способствует снижению суточной потребности в нитроглицерине до минимального уровня уже после первых суток лечения, а при выписке из стационара потребность в нитроглицерине у этой группы пациентов была на 72,5% ниже, чем при медикаментозном воздействии. Выявлено, что ЭМИ ММД улучшает функциональную активность сосудистой стенки и реологические свойства крови. Установлено преимущество ЭМИ ММД с длиной волны 7,1 мм в прерывистом режиме  $2/5$  (2 мин облучения, 5 мин перерыв, длительность сеанса 37 мин) перед инфракрасным лазерным излучением с длиной волны 0,89 мкм и плотностью мощности 4 Вт по влиянию на эндотелиальную дисфункцию, реологические параметры и липидный спектр крови [45].

При сравнении эффективности ЭМИ КВЧ и внутривенного облучения гелий-неоновым лазером (ГНЛ) с длиной волны 0,63 мкм и мощностью на выходе световода 3–4 мВт данных о преимуществе какого-либо из указанных методов по антиишемическому (по результатам холтеровского мониторирования) и антиангинальному действию получено не было [46]. В то же время результаты изучения внутрисердечной гемодинамики по данным доплеровской ЭхоКГ продемонстрировали следующие преимущества КВЧ-терапии: улучшение систолической и диастолической функции миокарда у больных со стенокардией независимо от наличия клинических признаков недостаточности кровообращения, т. е. КВЧ-воздействие оказалось эффективным и при скрытой, и при клинически выраженной сердечной недостаточности. При лечении ГНЛ достоверного улучшения диастолической функции левого желудочка не выявлено, а показатели доплеровской ЭхоКГ улучшались преимущественно у пациентов без клинических проявлений недостаточности кровообращения. Характерно, что только при лечении ЭМИ ММД удавалось добиться уменьшения конечно-диастолического объема левого желудочка, что доказывает эффективность коррекции диастолической дисфункции именно волнами ММ-диапазона.

Терапевтический эффект сохранялся после курса ГНЛ не более 3 мес, после КВЧ-терапии — от 3 до 6 мес, после курса сочетанного (КВЧ и ГНЛ) воздействия — около 6 мес [46].

Таким образом, чем выше функциональный класс стенокардии, чем больше выражены у больных недостаточность кровообращения, эндотелиальная дисфункция, нарушение липидного обмена, гемокоагуляции или реологических

свойств крови, тем более целесообразно применение КВЧ-терапии, а не лазерного излучения. Лазерное излучение хорошо зарекомендовало себя в лечении больных со стабильной стенокардией с менее выраженными проявлениями коронарной и сердечной недостаточности, меньшими изменениями липидного спектра, гемокоагуляции и состояния эндотелия сосудистой стенки.

Исследование общей неспецифической резистентности у больных с нестабильной стенокардией [47] показало, что включение в комплексное лечение ЭМИ КВЧ способствует формированию оптимальных адаптационных реакций, обеспечивающих нормализацию функциональной активности тромбоцитов, липидного спектра и параметров внутрисердечной гемодинамики (по данным доплеровской ЭхоКГ).

Выявлены особенности использования КВЧ-терапии при различных формах нестабильной стенокардии по классификации Braunwald [48]. Установлено, что при вторичной нестабильной стенокардии (форма А) ЭМИ ММД с длиной волны 7,1 мм в прерывистом режиме  $2/5$  (длительность сеанса 37 мин) достоверно ускоряет стабилизацию состояния пациентов на 2–3 дня в сравнении с медикаментозным лечением за счет более быстрого снижения артериального давления, причем наибольший терапевтический эффект получен у больных с инфарктом миокарда в анамнезе. При первичной нестабильной стенокардии (форма В) максимальное антиангинальное действие КВЧ-терапии проявлялось в группе больных без инфаркта миокарда в анамнезе [48].

При использовании ЭМИ ММД у пациентов с нестабильной стенокардией также обнаружены благоприятное влияние ММ-излучения на все компоненты антикоагулянтной защиты (увеличение содержания эндогенного гепарина, активности антитромбина-III, уменьшение степени нарушений в системе протеина С, улучшение антикоагулянтной активности сосудистого эндотелия), и позитивная динамика реологических свойств крови [33, 48, 49].

Представленные сведения (положительное воздействие на гемокоагуляцию, реологические свойства крови, калликреин-кининовую систему, иммунный компонент атеросклероза, функциональное состояние сосудистого эндотелия, перекисное окисленное липидов) позволяют объяснить клинические эффекты ЭМИ ММД у пациентов с ИБС и артериальной гипертензией влиянием на основные патогенетические механизмы развития данных заболеваний и еще раз подтверждают обоснованность и физиологичность применения КВЧ-терапии в кардиологии.

Вместе с тем антиангинальное действие ММ-волн может объясняться и другими механизмами. Существует мнение, что в основе обезболи-

вающего эффекта КВЧ-воздействия лежит активация двух важнейших обезболивающих систем головного мозга, находящихся в промежуточном мозге — энкефалинергической гипоталамо-гипофизарной и эндорфинергической супраоптико-гипофизарной, а также повышение функциональной активности серотонинергической обезболивающей системы ствола мозга, которая блокирует передачу ноцицептивной информации [50]. Данные исследования позволяют объяснить широко известный антиангинальный эффект КВЧ-терапии при самых различных заболеваниях, в том числе у пациентов с инфарктом миокарда и стенокардией.

#### **Терагерцовая терапия — новое направление в кардиологии**

С 2001 г. в области взаимодействия ММ-волн с организмом человека стало активно развиваться новое направление — использование электромагнитных колебаний с частотами, соответствующими вращательным молекулярным спектрам важнейших клеточных метаболитов (NO, CO, O<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>, OH и др.), предложенное группой саратовских авторов [51]. Поскольку молекулярные спектры излучения и поглощения клеточных метаболитов находятся в коротковолновой части субмиллиметрового (терагерцового) диапазона [52], который располагается на шкале электромагнитных волн между КВЧ и оптическим инфракрасным диапазоном [53], новое направление получило название терагерцовой терапии (ТГЧ-терапии) [54]. Есть мнение, что реакционная способность молекул, возбужденных терагерцовым квантом, будет на порядок выше, чем при возбуждении КВЧ-квантом [54].

Для реализации новых научных задач в ОАО ЦНИИИА (г. Саратов) был создан панорамно-спектрометрический измерительный комплекс с квазиоптическим рефлектометром, работающим в частотном диапазоне 118–600 ГГц [51], так как именно указанный диапазон включает в себя спектры резонансного поглощения и излучения молекул вышеупомянутых клеточных метаболитов [52].

Наибольший интерес в настоящее время вызывает электромагнитное излучение на частотах молекулярного спектра оксида азота (150,176–50,644 ГГц), поскольку проблема NO является одной из ключевых в современной биологии и медицине.

В 1998 г. трое американских ученых: Р.Фурчгот (R.Furchgott), Л.Игнаппо (L.J.Ignarro) и Ф.Мурад (F.Murad) — были удостоены Нобелевской премии в области физиологии и медицины за открытие роли «оксида азота как сигнальной молекулы в сердечно-сосудистой системе» [55]. Молекула оксида азота названа «молекулой XX века» [56]. NO является не только универсальным регулятором физиологических и метаболических процессов в отдельной клетке и в организме в целом, но и осуществляет межклеточные взаимодействия, функционируя как сигнальная молекула практически во всех органах и тканях человека и животных [57]. Характерной особенностью NO является его способность быстро диффундировать через мембрану синтезировавшей его клетки в межклеточное пространство и так же легко (не нуждаясь в рецепторах) проникать в клетки-мишени, что определяет нейротрансмиттерные свойства NO [58].

Электромагнитное излучение ТГ-диапазона на частотах молекулярного спектра оксида азота (ЭМИ ТГЧ-NO или ТГЧ-терапия-NO) представляет большой интерес для клиницистов и, в первую очередь, для кардиологов, поскольку оксид азота является нейромедиатором, мощным фактором гемостаза, антиагрегантом, эндогенным вазодилататором [59, 60], оказывает стресс-лимитирующее действие [61], а также является универсальным регулятором центральной и периферической нервной систем [56].

Описаны нитринергические нервы в сердце, желудочно-кишечном тракте, дыхательных путях и мочеполовой системе [58, 62], в связи с чем ряд исследователей считают возможным говорить о третьем — нитринергическом — типе автономной нервной системы, наряду с холинергическими и норадренергическими проводниками [58].

Многие физиологические вазодилататоры оказывают сосудорасширяющее действие через активацию синтеза NO. Лечебный эффект наиболее известных нитроvasодилататоров — нитроглицерина, нитросорбида, натрия нитропрусида и др. — также связан с взаимодействием NO, образующегося в результате их биотрансформации, с гемом гуанилатциклазы [59].

По мнению ряда современных авторов, при ТГЧ-терапии-NO может не только повышаться синтез эндогенного оксида азота и его реакционная способность, но и увеличиваться продолжительность существования оксида азота в клетках [63].

В настоящее время выявлено положительное влияние ЭМИ ТГЧ-NO на функциональные свойства тромбоцитов и реологические параметры при облучении крови больных со стенокардией в условиях *in vitro* [18, 19]. Также обнаружено восстановление исходно нарушенных реологических показателей и функциональной активности тромбоцитов при облучении ЭМИ ТГЧ-NO белых крыс, находящихся в состоянии иммобилизационного стресса [64].

В 2004 г., после изучения воздействия ЭМИ на частотах молекулярного спектра оксида азота

у здоровых добровольцев, на кафедре терапии ФПК и ППС Саратовского медицинского университета впервые были начаты исследования по изучению влияния ТГЧ-терапии-НО у больных кардиологического профиля [65]. Первые результаты подтвердили предполагаемые вазоактивный, антиангинальный и гипокоагуляционный эффекты ТГЧ-терапии-НО и продемонстрировали целесообразность использования у пациентов с сердечно-сосудистой патологией только прерывистых режимов ЭМИ ТГЧ-НО [65].

Полученные данные свидетельствуют о том, что ТГЧ-воздействие на частотах молекулярного спектра оксида азота является новым перспективным направлением при заболеваниях сердечно-сосудистой системы и требует тщательного дальнейшего изучения.

Таким образом, за прошедшее десятилетие появились новые данные о механизмах действия электромагнитного излучения миллиметрового диапазона, расширились области применения КВЧ-терапии у кардиологических больных (в частности, у пациентов после аортокоронарного шунтирования), разработаны и внедрены оптимальные методики ММ-воздействия у пациентов со стенокардией, инфарктом миокарда и гипертонической болезнью. Получены новые

доказательства влияния ЭМИ ММД на ведущие звенья патогенеза ИБС и артериальной гипертензии, выявлено положительное воздействие на калликреин-кининовую систему, иммунный компонент атеросклероза, функциональное состояние сосудистого эндотелия, систему протеина С, дополнены сведения о влиянии на гемостазиолизацию и реологические свойства крови. Подтверждены известные ранее свойства ЭМИ ММД: более быстрый и значительный эффект, в отличие от обычных методов лечения, возможность снижения количества и доз применяемых фармакологических препаратов, потенцирование действия медикаментозных лекарственных средств, отсутствие побочных реакций. Начато исследование и клиническое использование нового перспективного направления — терагерцовой терапии, в частности ТГЧ-излучения на частотах молекулярного спектра оксида азота.

Появление новых сведений о возможных механизмах действия ЭМИ ММД дает основание рассматривать КВЧ-излучение в качестве универсального регулятора физиологических и метаболических процессов в организме человека и свидетельствует о целесообразности его дальнейшего изучения и практического использования.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Девятков Н.Д., Бецкий О.В., Гельвич Э.А. и др.* Воздействие электромагнитных колебаний миллиметрового диапазона на биологические системы // *Радиобиология.*— 1981.— Вып. 2.— С. 163–171.
2. *Бецкий О.В., Голант М.Б., Девятков Н.Д.* Миллиметровые волны в биологии.— М.: Знание, 1988.— 64 с.
3. *Поликар А.* Молекулярная цитология мембранных систем животной клетки: Пер. с фр.— М., 1972.— С. 60.
4. *Чухраев Н.В., Писанко О.И., Шинкаренко Л.И.* Инновационные технологии в практике КВЧ-терапии // Миллиметровые волны в медицине и биологии: Доклады 13-го Росс. симп. с междунар. участием.— М.: ИРЭ РАН, 2003.— С. 179–181.
5. *Frohlich H.* Collective behaviour of Non-Liearly Couple oscillating Fields. With Applications to Biological Systems // *Collective Phenomena.*— 1979.— Vol. 1.— P. 101–109.
6. *Бецкий О.В.* Механизмы воздействия низкоинтенсивных миллиметровых волн на биологические объекты (биофизический подход) // Миллиметровые волны в медицине и биологии: Доклады 11-го Росс. симп. с междунар. участием.— М.: ИРЭ РАН, 1997.— С. 124–126.
7. *Голант М.Б.* Об успехах КВЧ-медицины // Миллиметровые волны в медицине и биологии: Доклады 11-го Росс. симп. с междунар. участием.— М.: ИРЭ РАН, 1997.— С. 8–9.
8. *Чукова Ю.П.* Место и роль биоэффектов ММ-излучения в научном познании мира // Миллиметровые волны в медицине и биологии: Доклады 12-го Росс. симп. с междунар. участием.— М.: ИРЭ РАН, 2000.— С. 115–118.
9. *Rowland S.* Coherent Excitations in Biological Systems.— Berlin; Heidelberg: Springer-Verlag, 1983.— P. 145–161.
10. *Бецкий О.В., Лебедева Н.Н.* Современные представления о механизмах воздействия низкоинтенсивных миллиметровых волн на биологические объекты // *Медицинская физика: Материалы 1-го Евразийского конгресса.*— 2001.— № 1.— С. 42.
11. *Голант М.Б.* О проблеме резонансного действия когерентных электромагнитных излучений миллиметрового диапазона на живые организмы // *Биофизика.*— 1989.— Вып. 2.— С. 339–348.
12. *Голант М.Б.* Биологические и физические факторы, обуславливающие влияние монохроматических электромагнитных излучений миллиметрового диапазона малой мощности на жизнедеятельность // *Применение миллиметрового излучения низкой интенсивности в биологии и медицине.*— М., 1985.— С. 21–36.
13. *Родитат И.В.* Некоторые новые физиологические подходы к оценке КВЧ-воздействия на биологические объекты // Миллиметровые волны в медицине и биологии: Докл. 11-го Росс. симп. с междунар. участием.— М.: ИРЭ РАН, 1997.— С. 151–153.

14. *Воронков В.Н., Завгородний С.В., Хижняк Е.П. и др.* Ультроструктурные изменения кожи мышей, вызванные КВЧ-облучением // Миллиметровые волны в медицине и биологии: Докл. 11-го Росс. симп. с междунар. участием.— М.: ИРЭ РАН, 1997.— С. 117–119.
15. *Матусис Л.И., Никулин Н.К., Ратушная С.Е. и др.* Некоторые биохимические механизмы рецепции миллиметровых волн и патология кожи // Миллиметровые волны в медицине и биологии: Докл. 11-го Росс. симп. с междунар. участием.— М.: ИРЭ РАН.— 1997.— С. 143–145.
16. *Девятков Н.Д., Голант М.Б., Бецкий О.В.* Миллиметровые волны и их роль в процессе жизнедеятельности.— М.: Радио и связь, 1991.— 169 с.
17. *Кузмякнова М., Иванов Ст.* Влияние миллиметровых волн и j-радиации на поверхностный электрический заряд эритроцитов // Миллиметровые волны в биологии и медицине: Докл. 10-го Росс. симп. с междунар. участием.— М.: ИРЭ РАН, 1995.— С. 111–112.
18. *Киричук В.Ф., Волин М.В., Креницкий А.П. и др.* Тромбоциты в реакциях системы гемостаза на КВЧ-воздействие.— Саратов: Изд-во СГМУ, 2002.— 189 с.
19. *Киричук В.Ф., Малинова Л.И., Креницкий А.П. и др.* Гемореология и электромагнитное излучение КВЧ-диапазона.— Саратов: Изд-во СГМУ, 2003.— 188 с.
20. *Паршина С.С.* Влияние электромагнитного излучения миллиметрового диапазона на функциональное состояние системы гемостаза у больных стенокардией: Автореф. дис.... канд. мед. наук.— Саратов, 1994.— 28 с.
21. *Семенова С.В.* Влияние электромагнитного излучения миллиметрового диапазона на функциональное состояние системы гемостаза у больных инфарктом миокарда: Автореф. дис.... канд. мед. наук.— Саратов, 1994.— 28 с.
22. *Киричук В.Ф., Креницкий А.П., Майбородин А.В. и др.* Исследование КВЧ-индуцированного межклеточного взаимодействия // Миллиметровые волны в медицине и биологии: Докл. 13-го Росс. симп. с междунар. участием.— М.: ИРЭ РАН, 2003.— С. 105–108.
23. *Лебедева Н.Н.* Физиологические механизмы биологических эффектов низкоинтенсивных электромагнитных волн ММ-диапазона // Миллиметровые волны в медицине и биологии: Докл. 11-го Росс. симп. с междунар. участием.— М.: ИРЭ РАН, 1997.— С. 126–128.
24. *Бецкий О.В., Лебедева Н.Н.* Основные биофизические и физиологические механизмы биологических эффектов низкоинтенсивных миллиметровых волн // Миллиметровые волны в медицине и биологии: Докл. 13-го Росс. симп. с междунар. участием.— М.: ИРЭ РАН, 2003.— С. 134–137.
25. *Бецкий О.В., Петров И.Ю.* Изменение потенциалов плазматических мембран клеток зеленого растения при электромагнитном облучении // ДАН СССР.— 1989.— Т. 305, № 2.— С. 474–476.
26. *Майбородин А.В., Креницкий А.П.* Биомедицинские эффекты КВЧ-волн в методах китайской акупунктуры // Биомедицинские технологии и радиоэлектроника.— 2003.— № 2.— С. 38–46.
27. *Девятков Н.Д., Кислов В.Я., Кислов В.В. и др.* Обнаружение эффекта нормализации функционального состояния внутренних органов человека под воздействием активированной миллиметровым излучением воды // Миллиметровые волны в биологии и медицине.— 1996.— № 8.— С. 65–68.
28. *Бецкий О.В.* Вода и электромагнитные волны // Биомедицинская радиоэлектроника.— 1998.— № 2.— С. 3–5.
29. *Маринов Б.С., Чайлахян Л.М.* Регуляция активности супероксидсмутазы сверхвысокочастотным излучением. Механизм действия СВЧ // ДАН РФ.— 1997.— Т. 356, № 6.— С. 821–824.
30. *Киричук В.Ф., Головачева Т.В., Чиж А.П.* КВЧ-терапия.— Саратов: Изд-во СГМУ, 1999.— 360 с.
31. *Запорожан В.Н., Беспоясная В.В., Соболев Р.В.* Влияние электромагнитного излучения крайне высокой частоты на состояние эндокринной, иммунной и протеолитической систем больных после хирургического удаления доброкачественных опухолей яичников // Миллиметровые волны в медицине и биологии: Докл. 11-го Росс. симп. с междунар. участием — М.: ИРЭ РАН, 1997.— С. 36–38.
32. *Афанасьева Т.Н.* Применение электромагнитного излучения миллиметрового диапазона в лечении больных гипертонической болезнью сердца: Автореф. дис... канд. мед. наук.— Саратов, 1994.— 21 с.
33. *Щелкунова И.Г.* Влияние миллиметровой терапии на гемостаз и реологические свойства крови у больных нестабильной стенокардией: Автореф. дисс... канд. мед. наук.— М., 1996.— 23 с.
34. *Люсов В.А., Волов Н.А., Гафурова Р.М. и др.* Влияние миллиметровой терапии на нарушения локальной сократимости у больных острым инфарктом миокарда с эпизодами безболевого ишемии миокарда // Миллиметровые волны в медицине и биологии: Докл. 12-го Росс. симп. с междунар. участием.— М.: ИРЭ РАН, 2000.— С. 82–83.
35. *Смирнова М.Ю.* Показатели калликреин-кининовой системы у больных инфарктом миокарда на фоне терапии ЭМИ ММД // Миллиметровые волны в медицине и биологии: Докл. 13-го Росс. симп. с междунар. участием.— М.: ИРЭ РАН, 2003.— С. 70.
36. *Смирнова М.Ю., Волов Н.А., Лебедева А.Ю.* Состояние микроциркуляторного русла у больных острым инфарктом миокарда под влиянием ЭМИ ММД // Миллиметровые волны в медицине и биологии: Докл. 13-го Росс. симп. с междунар. участием — М.: ИРЭ РАН, 2003.— С. 72.
37. *Смирнова М.Ю., Волов Н.А., Лебедева А.Ю.* Коррекция нарушений в системе гемостаза у больных острым инфарктом миокарда на фоне терапии ЭМИ ММД // Миллиметровые волны в медицине и биологии: Доклады 13-го Росс. симп. с междунар. участием.— М.: ИРЭ РАН, 2003.— С. 71.

38. *Наумчева Н.Н., Фокина И.Г., Белокопытов М.Н.* Применение низкоинтенсивных электромагнитных волн миллиметрового диапазона в комплексном лечении инфаркта миокарда // Миллиметровые волны в медицине и биологии: Докл. 11-го Росс. симп. с междунар. участием.— М.: ИРЭ РАН, 1997.— С. 18.
39. *Лебедева А.Ю.* Применение электромагнитного излучения миллиметрового диапазона в комплексном лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы // Миллиметровые волны в медицине и биологии: Докл. 11-го Росс. симп. с междунар. участием.— М.: ИРЭ РАН, 1997.— С. 16–17.
40. *Левицкий Е.Ф., Гриднева Т.Д., Кожемякин А.М., Голосова О.Г.* Оптимизация II этапа реабилитации больных после хирургического лечения ИБС с использованием КВЧ-терапии // Миллиметровые волны в медицине и биологии: Докл. 11-го Росс. симп. с междунар. участием.— М.: ИРЭ РАН, 1997.— С. 29–30.
41. *Федулаев Ю.Н., Волов Н.А., Воронкина М.В. и др.* Место миллиметровой терапии в комплексном лечении больных с гипертрофией левого желудочка, сочетающейся с желудочковой экстрасистолией // Миллиметровые волны в медицине и биологии: Докл. 11-го Росс. симп. с междунар. участием.— М.: ИРЭ РАН, 1997.— С. 24–25.
42. *Царев А.А., Лебедева А.Ю.* Состояние мозгового кровотока и обмена катехоламинов у больных гипертонической болезнью на фоне терапии электромагнитным излучением миллиметрового диапазона // Миллиметровые волны в медицине и биологии: Докл. 12-го Росс. симп. с междунар. участием.— М.: ИРЭ РАН, 2000.— С. 6–9.
43. *Афанасьева Т.Н., Головачева Т.В.* Побочные эффекты КВЧ-терапии эссенциальной гипертензии // Миллиметровые волны в медицине и биологии: Докл. 11-го Росс. симп. с междунар. участием.— М.: ИРЭ РАН, 1997.— С. 26–28.
44. *Киричук В.Ф., Паршина С.С., Головачева Т.В.* ЭМИ ММД в лечении стенокардии: отдаленные результаты // Миллиметровые волны в медицине и биологии: Докл. 11-го Росс. симп. с междунар. участием.— М.: ИРЭ РАН, 1997.— С. 20–22.
45. *Карченова Е.В.* Влияние немедикаментозных методов лечения на функциональную активность сосудистой стенки и реологические свойства крови у больных стенокардией высоких градаций: Автореф. дис... канд. мед. наук.— Саратов, 1998.— 27 с.
46. *Ляльченко И.Ф.* Влияние электромагнитного излучения миллиметрового диапазона и низкоинтенсивного лазерного излучения на клиническое течение и показатели центральной гемодинамики у больных стенокардией: Автореф. дис... канд. мед. наук.— Саратов, 2000.— 20 с.
47. *Паршина С.С., Головачева Т.В., Старостина Н.В. и др.* Адаптационные реакции организма как показатели, определяющие эффективность КВЧ-терапии у больных нестабильной стенокардией: новые подходы в лечении // Миллиметровые волны в медицине и биологии: Докл. 12-го Росс. симп. с междунар. участием.— М.: ИРЭ РАН, 2000.— С. 37–39.
48. *Лопатина Н.А.* Особенности клинического течения, антикоагулянтной защиты и гемореологии у больных нестабильной стенокардией: Автореф. дис... канд. мед. наук.— Саратов, 2004.— 23 с.
49. *Паршина С.С., Головачева Т.В., Субботина Н.В. и др.* Реактивность эндотелия сосудистой стенки и реологические свойства крови у больных нестабильной стенокардией при лечении ЭМИ ММД // Миллиметровые волны в медицине и биологии: Докл. 13-го Росс. симп. с междунар. участием.— М.: ИРЭ РАН, 2003.— С. 47–50.
50. *Кирова Б.В.* Предполагаемые механизмы КВЧ-пунктурного обезболивания // Миллиметровые волны в медицине и биологии: Докл. 12-го Росс. симп. с междунар. участием.— М.: ИРЭ РАН, 2000.— С. 57–58.
51. *Майбородин А.В., Креницкий А.П., Тупикин В.Д. и др.* Панорамно-спектрометрический комплекс для исследования тонких структур молекулярных спектров физических и биологических сред // Биомедицинские технологии и радиоэлектроника.— 2001.— № 8.— С. 35–47.
52. *Башаринов А.Е., Тучков Л.Г., Поляков В.М., Ананов Н.И.* Измерение радиотепловых и плазменных излучений в СВЧ-диапазоне.— М.: Сов. Радио, 1968.— 380 с.
53. *Мериакри В.В.* Состояние и перспективы развития линий передачи субмиллиметрового диапазона волн и устройств на их основе // Успехи современной радиоэлектроники.— 2002.— № 12.— С. 10–12.
54. *Бецкий О.В., Креницкий А.П., Майбородин А.В., Тупикин В.Д.* Биофизические эффекты волн терагерцового диапазона и перспективы развития новых направлений в биомедицинской технологии: «Терагерцовая терапия» и «Терагерцовая диагностика» // Биомедицинские технологии и радиоэлектроника.— 2003.— № 12.— С. 3–6.
55. *Ванин А.Ф.* Нобелевская премия 1998 г. по физиологии и медицине // Природа.— 1999.— № 1.— С. 1–7.
56. *Меньщикова Е.Б., Зенков Н.К., Реутов В.П.* Оксид азота и NO-синтазы в организме млекопитающих при различных физиологических состояниях // Биохимия.— 2000.— Т. 65, Вып. 4.— С. 485–503.
57. *Марков Х.М.* Окись азота и окись углерода — новый класс сигнальных молекул // Успехи физиол. наук.— 1996.— Т. 27, № 4.— С. 30–44.
58. *Невзорова В.А., Зуга М.В., Гельцер Б.И.* Роль окиси азота в регуляции легочных функций // Терапевтический архив.— 1997.— № 3.— С. 68–73.
59. *Северина И.С.* Растворимая гуниллатциклаза в молекулярном механизме физиологических эффектов окиси азота // Биохимия.— 1998.— Т. 63, № 7.— С. 939–947.
60. *Ванин А.Ф.* Оксид азота в биологии: история, состояние и перспективы исследований // Биохимия.— 1998.— Т. 63, Вып. 7.— С. 867–869.

61. *Мальшев И.Ю., Манухина Е.Б.* Стресс, адаптация и оксид азота // Биохимия.— 1998.— Т. 63, № 7.— С. 992–1006.
62. *Виноградов Н.А.* Антимикробные свойства окиси азота и регуляция ее биосинтеза в макроорганизме // Антибиотики и химиотерапия.— 1998.— Т. 2, № 43.— С. 24–29.
63. *Киричук В.Ф., Креницкий А.П., Майбородин А.В. и др.* Оксид азота и электромагнитное излучение КВЧ // Биомедицинские технологии и радиоэлектроника.— 2002.— № 10.— С. 95–108.
64. *Киричук В.Ф., Антипова О.Н., Иванов А.Н. и др.* Восстановление микроциркуляторных расстройств под воздействием ЭМИ КВЧ на частотах оксида азота in vivo // Миллиметровые волны в биологии и медицине.— 2004.— № 2 (34).— С. 57–69.
65. *Паршина С.С., Киричук В.Ф., Головачева Т.В. и др.* Первый опыт клинического применения электромагнитного излучения терагерцового диапазона на частотах молекулярного спектра оксида азота // Биомедицинские технологии и радиоэлектроника.— 2004.— № 11.— С. 46–54.

Поступила в редакцию 5.09.2005 г.  
Рецензент *А.М.Зайчик*.

#### УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

На первое полугодие 2006 года подписка на журнал будет осуществляться:

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

**Справки по тел.:** (812) 445-01-61.

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



УДК 616.379-007.64:616.381-002

## ВЗАИМОСВЯЗЬ ПАРАМЕТРОВ ЭНДОТОКСИКОЗА И ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ С РАЗЛИТЫМ ГНОЙНЫМ ПЕРИТОНИТОМ

*А.О.Гирш, В.Т.Долгих, О.А.Мальков, В.Н.Лукач*

Омская государственная медицинская академия; Сургутский государственный университет,  
Россия

## INTERRELATION OF INDICATORS OF ENDOTOXICOSIS AND IMMUNITY IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS WITH DIFFUSE PURULENT PERITONITIS

*A.O.Girsh, V.T.Dolgikh, O.A.Malkov, V.N.Lukach*

Omsk state medical academy; Surgut state university, Russia

© Коллектив авторов, 2005 г.

Изучена корреляционная зависимость между маркерами эндогенной интоксикации и показателями клеточного и гуморального иммунитета у больных сахарным диабетом с разлитым гнойным перитонитом в раннем послеоперационном периоде. Установлено, что у пациентов, получавших только базисную терапию, тяжесть эндотоксикоза коррелирует с нарушениями иммунореактивности. Дополнение базисной терапии сеансами гемоквантовой, окислительной терапии и плазмаферезом позволяет не только снизить уровень эндогенной интоксикации, компенсировать сахарный диабет, повысить иммунореактивность организма, но и значительно уменьшить корреляционную связь между биохимическими показателями эндогенной интоксикации и данными иммунитета.

Correlation dependence between markers of endogenous intoxication and indications of cellular and humoral immunity in patients with diabetes mellitus with diffuse purulent peritonitis in early postoperative period has been studied. It has been established that in patients who received only basic therapy the severity of endotoxiosis correlates with disturbances of immunoreactivity. Addition of basic therapy with sessions of ultraviolet, oxidizing therapy and plasmapheresis makes it possible not only to lower the level of endogenous intoxication, compensate diabetes mellitus, increase immunoreactivity of the organism but also to considerably reduce correlation linkage between the biochemical indications of endogenous intoxication and the data of immunity.

### ВВЕДЕНИЕ

Одним из ведущих патогенетических факторов развития критического состояния у больных сахарным диабетом (СД) с разлитым гнойным перитонитом является эндогенная интоксикация, которая приводит к тяжелому вторичному иммунодефициту [1, 2], а также к дисфункции жизненно важных органов и систем организма, что определяет быстрое развитие синдрома полиорганной недостаточности и летальный исход [3]. Тяжесть течения разлитого гнойного перитонита определяют три основных синдрома: эндогенная интоксикация, полиорганная недостаточность и вторичный иммунодефицит. Если первые два синдрома наблюдаются при развернутой клинической картине перитонита, то вторичный иммунодефицит формируется в раннем послеоперационном периоде или нередко предшествует

развитию инфекции, во многом предопределяя дальнейшее нарастание эндотоксикоза и органных дисфункций [2–7].

В этой связи представляется актуальным выявление корреляционной связи между маркерами эндогенной интоксикации и показателями клеточного и гуморального иммунитета у больных СД с разлитым гнойным перитонитом в раннем послеоперационном периоде и влияния на эту взаимосвязь методов эфферентной терапии.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В работе представлены результаты исследований, выполненных у 66 больных (средний возраст  $65 \pm 2,3$  года) с разлитым гнойным перитонитом на фоне СД 2-го типа в фазе декомпенсации. Причинами развития перитонита послужили острый гангренозно-перфоративный аппен-

дицит, прободная язва желудка и двенадцатиперстной кишки, кишечная непроходимость.

Больные были разделены на две группы, по 33 человека в каждой. Пациенты 1-й группы получали в послеоперационном периоде базисное лечение, которое включало в себя респираторную, инфузионную, антибактериальную, инсулиновую и симптоматическую терапию. Больные 2-й группы в послеоперационном периоде после коррекции гиповолемии и центральной гемодинамики, адекватного хирургического дренирования и обеспечения надежного гемостаза получали на фоне базисной терапии сеансы гемоквантовой, эфферентной и окислительной терапии.

Сеансы ультрафиолетового облучения крови (УФОК, аппарат ОВК-3, Россия) и непрямого электрохимического окисления крови (НЭХОК, аппарат ЭДО-4, Россия) проводили ежедневно с 1-х по 7-е сутки с учетом фаз эндотоксикоза [8, 9]. Для деблокады эфферентных органов применялся плазмаферез (ПА) [8, 9], проводимый на 2-е и 4-е сутки на аппарате ПФ-05 (Россия).

Для оценки центральной гемодинамики использовался метод интегральной реографии. Стандартизированными методами определяли содержание глюкозы в сыворотке крови и концентрацию гликозилированного гемоглобина (HbA1c) на эритроцитах. Тяжесть состояния больных оценивали по шкале SOFA, а выраженность эндотоксикоза — по содержанию веществ низкой и средней молекулярной массы (ВНиСММ) на эритроцитах и в плазме артериальной и венозной крови [9], концентрации прокальцитонина, уровню лейкоцитоза и величине лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ). Для оценки клеточного звена иммунитета определяли общее количество лейкоцитов ( $10^9/\text{л}$ ), Т-лимфоцитов (CD3) и их субпопуляций: Т-хелперов (CD4) и Т-супрессоров (CD8) и их соотношение, именуемое иммунорегуляторным индексом (ИРИ). Также для более полной и объективной оценки клеточного звена иммунитета рассчитывали и лейкоцитарно-Т-лимфоцитарный индекс (лТл-индекс) — соотношение: лейкоциты/CD3абс. Уровень содержания циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) определяли по Дижону [10].

Концентрацию IgG, IgM, IgA определяли методом радиальной иммунодиффузии с помощью иммунодиффузионных планшетов производства «Реафарм» (Москва). Фагоцитоз оценивали по следующим параметрам: фагоцитарное число, фагоцитарную емкость крови, фагоцитарный показатель, количество активных фагоцитов, индекс завершенности фагоцитоза [10]. Функциональное состояние нейтрофилов и степень активации их внутриклеточных антибактериальных систем оценивали с помощью спонтанного

и индуцированного теста с нитросиним тетразолием (НСТ, %). Субпопуляции Т-лимфоцитов и уровень содержания ЦИК определяли на проточном цитометре «FACScan» фирмы «Becton Dickinson» с использованием моноклональных антител производства НПЦ «Медбиоспектр» и НПЦ «Сорбент» (Россия) к дифференцировочным и активационным маркерам, меченных FITC.

Все вышеперечисленные показатели определяли при поступлении и далее ежедневно в течение 7 суток. Полученные результаты обрабатывались статистически с использованием t-критерия Стьюдента. Для исследования взаимосвязи между изучаемыми параметрами применялся корреляционно-регрессионный анализ [11].

Обработка данных методами вариационной статистики и корреляционно-регрессионного анализа осуществлялась с использованием компьютерной программы «Excel» на персональном компьютере IBM PC/AT-P-III, Intel Celeron-2000 МГц.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Состояние пациентов обеих групп при поступлении в отделение реанимации и интенсивной терапии оценивалось как тяжелое, что было обусловлено выраженной эндогенной интоксикацией, декомпенсацией сахарного диабета (табл. 1). Тахикардия имела компенсаторный характер и позволяла поддерживать сердечный выброс на уровне нормодинамии. Выраженность проявлений органных дисфункций у больных 1-й и 2-й групп по шкале SOFA составила  $6,9 \pm 0,2$  балла, а уровень эндотоксемии соответствовал третьей фазе эндотоксикоза [9]. Пациенты обеих групп при поступлении были сопоставимы по типу кровообращения (нормодинамический тип) и степени декомпенсации СД, о чем свидетельствовали высокий уровень гликемии и содержания HbA1c.

При поступлении выявлялись выраженные нарушения иммунореактивности организма: снижение фагоцитарного показателя, фагоцитарной емкости крови, количества активных фагоцитов, фагоцитарного числа и индекса завершенности фагоцитоза (табл. 2). Увеличение спонтанного теста с НСТ позволяло расценивать степень антигенной раздраженности неактивированных *in vitro* гранулоцитов крови как высокую за счет бактериального воспаления. Снижение активированного теста с НСТ свидетельствовало о низком функциональном резерве кислородзависимого механизма бактерицидности фагоцитов. Нейтрофильный лейкоцитоз на фоне практически нормального содержания Т-лимфоцитов обуславливал увеличение лТл-индекса, что также свидетельствовало о наличии у боль-

Таблица 1

**Динамика функционально-метаболических параметров  
у больных сахарным диабетом в послеоперационном периоде (M±m)**

Показатели	Контроль	При поступлении		Послеоперационный период, сутки					
				2-е		4-е		7-е	
		1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
SOFA, баллы	0	6,9±0,2	6,9±0,2 <sup>+</sup>	5,9±0,6	3,8±0,2 <sup>**</sup>	6,1±1,0	3,8±0,6 <sup>**</sup>	2,5±0,2	0,7±0,2 <sup>++!</sup>
ВНиСММ эр (а), усл. ед.	26,7±0,4	34,9±0,3	34,7±0,3 <sup>+</sup>	35,3±0,4	33,4±0,2 <sup>**</sup>	35,0±0,4	33,0±0,3 <sup>**</sup>	35,6±0,3	32,0±0,2 <sup>++!</sup>
ВНиСММ эр (v), усл. ед.	30,9±0,7	36,5±0,3	36,1±0,2 <sup>+</sup>	36,0±0,3	35,7±0,1 <sup>+</sup>	35,3±0,3	35,1±0,2 <sup>+</sup>	36,0±0,3	33,6±0,1 <sup>++!</sup>
ВНиСММ пл (а), усл. ед.	6,9±0,02	19,8±0,5	20,5±0,5 <sup>+</sup>	21,7±0,8	19,4±0,3 <sup>**</sup>	20,7±0,2	18,8±0,3 <sup>**</sup>	22,4±0,3	14,7±0,2 <sup>++!</sup>
ВНиСММ пл (v), усл. ед.	9,8±0,08	25,1±0,5	25,3±0,5 <sup>+</sup>	22,4±0,3	22,7±0,4 <sup>+</sup>	21,4±0,4	19,4±0,3 <sup>**</sup>	22,5±0,2	16,2±0,1 <sup>++!</sup>
ВНиСММ мочи, усл. ед.	37,5±0,5	40,9±1,8	39,4±1,7	34,8±1,2	59,5±4,3 <sup>**</sup>	33,5±1,6	71,8±3,4 <sup>**</sup>	30,9±0,4	64,5±1,6 <sup>++!</sup>
ЧСС, мин <sup>-1</sup>	67,9±2,2	112,1±1,0	113,8±1,0 <sup>+</sup>	109,0±1,4	105,6±1,2 <sup>+</sup>	107,7±1,7	103,4±2,5 <sup>**</sup>	100,0±1,0	89,0±1,0 <sup>++!</sup>
УОС, мл	91,5±1,6	52,5±0,5	51,8±0,2 <sup>+</sup>	51,1±2,1	59,8±0,9 <sup>**</sup>	51,5±3,8	63,9±3,0 <sup>**</sup>	64,6±1,3	81,2±1,2 <sup>++!</sup>
МОК, л	6,2±0,3	6,1±0,3	6,1±0,2	5,6±0,2	6,3±0,1 <sup>*</sup>	5,4±0,3	6,5±0,2 <sup>*</sup>	6,2±0,1	7,0±0,2 <sup>++!</sup>
ОЦК, л	4,51±0,02	3,50±0,06	3,50±0,04 <sup>+</sup>	4,10±0,06 <sup>*</sup>	4,20±0,04 <sup>+</sup>	4,20±0,04	4,30±0,05 <sup>+</sup>	4,20±0,02	4,40±0,02 <sup>++!</sup>
Прокальцитонин, нг/мл	0,18±0,03	1,79±0,05 <sup>*</sup>	1,93±0,07 <sup>**</sup>	1,55±0,05	1,73±0,2 <sup>+</sup>	1,74±0,3	1,0±0,04 <sup>**</sup>	0,92±0,08	0,47±0,03 <sup>++!</sup>
Лейкоциты, ×10 <sup>9</sup> /л	6,8±0,4	14,5±0,3	15,3±0,3 <sup>**</sup>	14,5±0,2	13,7±0,3 <sup>**</sup>	14,4±0,3	13,1±0,3 <sup>**</sup>	13,7±0,2	10,4±0,1 <sup>++!</sup>
ЛИИ, усл. ед.	1,0±0,03	6,5±0,3	7,0±0,4 <sup>+</sup>	6,7±0,3	5,6±0,3 <sup>**</sup>	6,7±0,5	4,6±0,4 <sup>**</sup>	5,3±0,4	2,4±0,1 <sup>++!</sup>
Глюкоза крови, моль/л	5,3±0,2	13,9±0,3	13,9±0,2 <sup>+</sup>	13,1±0,3 <sup>*</sup>	12,4±0,2 <sup>**</sup>	12,8±0,5 <sup>*</sup>	11,3±0,4 <sup>**</sup>	12,7±0,3	8,9±0,2 <sup>++!</sup>
HbA1c, %	4,3±0,07	14,9±0,2	15,8±0,4 <sup>**</sup>	14,8±0,3 <sup>*</sup>	14,6±0,4 <sup>+</sup>	15,0±0,3	12,0±0,5 <sup>**</sup>	14,3±0,2	8,4±0,1 <sup>++!</sup>

Примечание. Здесь и в табл. 2: <sup>+</sup> — p<0,05 по сравнению с группой контроля; <sup>\*</sup> — p<0,05 по сравнению с группой больных, получавших только базисное лечение; <sup>!</sup> — p<0,05 в исследуемой группе до начала лечения.

Таблица 2

**Динамика параметров иммунореактивности организма  
у больных сахарным диабетом в послеоперационном периоде (M±m)**

Показатели	Контроль	При поступлении		Послеоперационный период, сутки					
				2-е		4-е		7-е	
		1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
ФП, %	85,1±1,8	56,4±1,1	56,2±0,8 <sup>+</sup>	47,0±1,5	52,9±0,9 <sup>**</sup>	40,3±1,6	62,2±0,9	35,7±0,3	73,8±1,5 <sup>++!</sup>
ФЕ, ×10 <sup>9</sup> /л	20,5±0,8	12,6±0,4	12,4±0,7 <sup>+</sup>	8,6±0,4	8,0±0,4 <sup>+</sup>	7,3±0,4	14,7±0,5 <sup>**</sup>	5,1±0,3	19,8±0,6 <sup>++!</sup>
КАФ, ×10 <sup>9</sup> /л	3,9±0,4	1,8±0,03	1,8±0,04 <sup>+</sup>	1,4±0,04	1,6±0,1 <sup>**</sup>	1,2±0,07	2,2±0,05 <sup>**</sup>	1,5±0,04	4,1±0,4 <sup>++!</sup>
ФЧ	7,4±0,3	2,4±0,1	2,3±0,08 <sup>+</sup>	2,0±0,1	2,1±0,08 <sup>+</sup>	1,6±0,1	3,3±0,1 <sup>**</sup>	1,2±0,1	5,3±0,3 <sup>++!</sup>
ИЗФ	1,1±0,02	0,9±0,01	0,9±0,01 <sup>+</sup>	0,83±0,01	0,88±0,02 <sup>**</sup>	0,79±0,02	0,99±0,02 <sup>**</sup>	0,71±0,01	1,2±0,03 <sup>++!</sup>
НСТспонт., %	6,0±0,5	12,9±0,5	12,7±0,6 <sup>+</sup>	12,3±0,4	9,3±0,4 <sup>**</sup>	8,4±0,4	7,1±0,2 <sup>**</sup>	5,1±0,3	5,1±0,2 <sup>!</sup>
НСТакт., %	68,0±2,0	48,4±1,0	48,5±0,5 <sup>+</sup>	39,8±1,2	42,8±1,6 <sup>+</sup>	34,6±1	54,4±1,4 <sup>**</sup>	27,9±1,9	61,8±0,9 <sup>++!</sup>
ЦИК, усл. ед.	24,0±0,3	51,0±2,0	51,8±2,0 <sup>+</sup>	53,1±1,9	43,1±1,9 <sup>**</sup>	52,3±2,2	37,4±0,5 <sup>**</sup>	48,2±1,5	31,6±0,3 <sup>++!</sup>
IgA, г/л	2,2±0,2	1,8±0,02	1,8±0,03	2,1±0,07	2,1±0,1	1,4±0,07	2,2±0,09 <sup>*</sup>	1,0±0,04	2,4±0,06 <sup>++!</sup>
IgM, г/л	1,1±0,1	0,83±0,01	0,83±0,02 <sup>+</sup>	0,95±0,08	0,93±0,07	0,58±0,06	1,2±0,04 <sup>*</sup>	0,42±0,06	1,5±0,06 <sup>++!</sup>
IgG, г/л	11,6±1,8	8,8±0,1	8,5±0,1	9,9±0,3	8,5±0,4 <sup>*</sup>	7,3±0,4	8,2±0,2 <sup>*</sup>	5,0±0,2	7,6±0,2 <sup>++!</sup>
лТл-индекс	5,8±0,8	13,9±0,6	14,6±0,3 <sup>+</sup>	15,3±0,7	14,2±0,5 <sup>+</sup>	16,3±0,7	12,3±0,6 <sup>**</sup>	16,9±0,6	9,1±0,5 <sup>++!</sup>
ИРИ	2,3±0,03	2,1±0,02	2,1±0,02 <sup>+</sup>	1,6±0,03	1,7±0,03 <sup>**</sup>	1,3±0,01	1,8±0,01 <sup>**</sup>	1,2±0,02	2,2±0,01 <sup>++!</sup>
CD3, %	66,9±2,4	62,4±0,9	62,5±0,6	56,4±0,5	57,4±1,3 <sup>+</sup>	52,6±0,7	63,7±1,4 <sup>*</sup>	48,4±0,7	67,8±1,3 <sup>++!</sup>
CD3, ×10 <sup>6</sup> /л	1168,0±42,0	1041,0±15,0	1043,8±10,0	941,9±8,4	958,6±21,7 <sup>+</sup>	878,4±11,7	1063,8±23,4 <sup>**</sup>	808,3±11,7	1132,3±21,7 <sup>++!</sup>
CD4, %	38,9±1,5	38,1±0,9	37,5±0,8	35,3±0,4	36,2±1,2	31,4±0,4	32,5±0,8 <sup>+</sup>	30,2±1,2	36,7±0,7 <sup>*</sup>
CD4, ×10 <sup>6</sup> /л	670,±30,0	655,3±15,5	645,0±13,8	607,2±6,9	622,6±20,6	540,1±6,9	559,0±13,8 <sup>+</sup>	519,4±20,6	631,2±12,0 <sup>*</sup>
CD8, %	28,0±2,0	30,9±1,7	30,3±2,0	38,2±1,7	35,1±1,4 <sup>+</sup>	41,6±1,4	30,9±1,4 <sup>*</sup>	44,1±1,7	28,3±1,2 <sup>*</sup>
CD8, ×10 <sup>6</sup> /л	286,0±20,4	315,2±7,3	309,1±20,4	389,6±17,3	358,0±14,3 <sup>+</sup>	424,3±14,3	315,2±14,3 <sup>*</sup>	449,8±17,3	288,7±12,2 <sup>*</sup>

Примечание: ФП — фагоцитарный показатель; ФЕК — фагоцитарная емкость крови; КАФ — количество активных фагоцитов; ФЧ — фагоцитарное число; ИЗФ — индекс завершенности фагоцитоза.

ных вторичного иммунодефицита. Нарушения со стороны системы гуморального иммунитета выражались уменьшением концентрации IgG и увеличением содержания ЦИК (см. табл. 2).

Базисная терапия не способствовала устранению эндогенной интоксикации, что подтверждалось высоким содержанием ВНиСММ на эритроцитах и в плазме артериальной и венозной крови, нейтрофильным лейкоцитозом и ЛИИ к концу 7-х суток, хотя в этот же период регистрировалось снижение концентрации прокальцитонина. Уровень эндогенной интоксикации к концу лечения соответствовал третьей фазе эндотоксикоза [9], что способствовало сохранению органных дисфункций ( $2,3 \pm 0,2$  балла по шкале SOFA). Компенсации сахарного диабета достичь не удавалось. После проведенной терапии у больных отмечалось лишь незначительное улучшение насосной функции сердца.

К концу 7-х суток нарушения иммунореактивности прогрессировали: отмечалось дальнейшее угнетение клеточного и гуморального звеньев иммунной системы, нарастала фагоцитарная недостаточность. Двукратное снижение активированного теста с НСТ свидетельствовало о крайне низких резервных возможностях внутриклеточных систем фагоцитов вследствие сохранявшейся гнойной инфекции, что также подтверждалось уменьшением спонтанного теста с НСТ с  $13,0 \pm 0,5\%$  до  $5,1 \pm 0,3\%$ . Известно, что санация организма от возбудителя инфекции сопровождается нормализацией спонтанного теста с НСТ, а резкое уменьшение этого показателя свидетельствует о декомпенсации противоинфекционной защиты и является прогностически неблагоприятным признаком [4, 10]. По-прежнему отмечалось значительное снижение абсолютного и процентного содержания CD3 и CD4 по сравнению с контролем на фоне увеличения в 1,6 раза содержания CD8 (см. табл. 2).

Нарушение соотношения Т-хелперов и Т-супрессоров свидетельствовало о низкой силе иммунного ответа организма на чужеродные бактериальные антигены. Вследствие нарушения соотношения популяций Т-лимфоцитов ИРИ на 7-е сутки достигал своих минимальных значений. Выраженные нарушения клеточного иммунитета подтверждались также и высокими значениями лТл-индекса. Нарушения гуморального иммунитета выражались в повышенной в 2 раза концентрации ЦИК и снижении содержания IgA, IgM и IgG до минимальных значений.

Иная ситуация наблюдалась у больных 2-й группы, получавших на фоне базисного лечения сеансы эфферентной терапии. Она способствовала улучшению центральной гемодинамики, уменьшению тяжести эндотоксикоза, компенсации сахарного диабета и повышению иммуноре-

активности организма. К концу 7-х суток наблюдалось снижение показателей эндотоксикоза (до второй фазы эндотоксикоза) (см. табл. 1), что свидетельствовало об эффективности проведенной гемоквантовой, эфферентной и окислительной терапии. Это также подтверждалось высоким содержанием ВНиСММ в моче —  $64,5 \pm 1,6$  усл. ед., что свидетельствовало о нормализации функции органов выделения и естественной детоксикации организма.

С конца 6-х суток у больных выявлялся гипердинамический тип кровообращения (минутный объем кровообращения возрастал до  $7,0 \pm 0,3$  л), во многом обусловленный увеличением УОС на фоне снижения интоксикации, компенсации сахарного диабета и нормализации ОЦК (см. табл. 1). Компенсация СД достигалась благодаря эффективному снижению эндотоксикоза, устранению гиповолемии на фоне проводимой гемоквантовой, эфферентной, окислительной и базисной терапии.

К концу 7-х суток отмечалась положительная динамика фагоцитарной активности, возрастала переваривающая способность фагоцитов, увеличивались количество фагоцитирующих нейтрофилов, их поглотительная способность. Выраженное увеличение активированного теста с НСТ на фоне нормальных значений спонтанного теста с НСТ свидетельствовало о возросшем функциональном резерве кислородзависимого механизма бактерицидности нейтрофилов и снижении активности воспалительного процесса.

Улучшились параметры гуморального иммунитета. Это выражалось в увеличении содержания IgA, IgM и IgG, а также в снижении концентрации ЦИК в 1,6 раза в сравнении с исходными данными (см. табл. 2). Как известно, антитела класса IgG играют основополагающую роль в гуморальном иммунитете при инфекционных заболеваниях, вызывая гибель возбудителя с участием комплемента и опсонизируя фагоцитарные клетки [6, 10]. Они способны нейтрализовать бактериальные экзотоксины, связывать комплемент, участвовать в реакциях преципитации [6, 10]. IgM играет важную роль в элиминации возбудителя из кровеносного русла, активации фагоцитоза и агглютинации бактерий [10].

Таким образом, проведение сочетанного курса лечения обуславливало увеличение содержания Ig всех классов, призванных осуществлять агглютинацию, лизис и связывание эндотоксинов, а также активировать фагоцитоз и систему комплемента [6, 10]. Методы эфферентной терапии способствовали значимой коррекции показателей клеточного звена иммунитета. Отмечалось увеличение абсолютного и процентного содержания CD3 и CD4 по сравнению с исходными данными на фоне снижения CD8 до контрольных

значений (см. табл. 2), что обуславливало нормализацию соотношения Т-хелперов и Т-супрессоров и свидетельствовало об адекватной силе иммунного ответа организма на чужеродные бактериальные антигены. Вследствие нормализации соотношения популяций Т-лимфоцитов ИРИ на 7-е сутки достигал максимальных значений. О положительной динамике показателей клеточного иммунитета свидетельствовало также и снижение лТл-индекса до минимума.

Уже при поступлении у больных обеих групп отмечались статистически достоверные связи между уровнем содержания ВНиСММ на эритроцитах и в плазме артериальной крови с лТл-индексом, а также прямые средней степени связи между концентрацией ВНиСММ на эритроцитах и в плазме венозной крови и ЦИК (табл. 3).

ная связь между уровнем содержания ВНиСММ на эритроцитах и в плазме артериальной и венозной крови с величиной лТл-индекса и концентрацией ЦИК, что свидетельствовало о сопряженности показателей эндотоксикоза и иммунореактивности организма. Наличие корреляционной связи между лТл-индексом и ЦИК позволяло предполагать, что нарушения клеточного и гуморального иммунитета на фоне некупированного эндотоксикоза у больных СД с разлитым гнойным перитонитом тесно взаимосвязаны (см. табл. 3).

Совершенно иная картина наблюдалась у пациентов 2-й группы. Проводимая эфферентная терапия способствовала динамическому ослаблению корреляционной связи между уровнем содержания ВНиСММ на эритроцитах и в плаз-

Таблица 3

## Корреляционная зависимость показателей больных 1-й и 2-й групп в раннем послеоперационном периоде

Группы больных	Коррелирующие показатели								
	ВНиСММ эр. (а)/ лТл-индекс	ВНиСММ эр. (v)/ лТл-индекс	ВНиСММ пл. (а)/ лТл-индекс	ВНиСММпл. (v)/ лТл-индекс	ВНиСММ эр. (а)/ ЦИК	ВНиСММ эр. (v)/ ЦИК	ВНиСММ пл. (а)/ ЦИК	ВНиСММ пл. (v)/ ЦИК	лТл-индекс/ ЦИК
<b>При поступлении</b>									
1-я	r=0,53*	r=0,36	r=0,54*	r=0,34	r=0,39	r=0,39	r=0,10	r=0,23	r=0,60**
2-я	r=0,50*	r=0,34	r=0,52*	r=0,31	r=0,38	r=0,32	r=0,14	r=0,26	r=0,58**
<b>2-е сутки</b>									
1-я	r=0,30	r=0,55*	r=0,38	r=0,36	r=0,38	r=0,37	r=0,16	r=0	r=0,83**
2-я	r=0,30	r=0,42*	r=0,46*	r=0,27	r=0,36	r=0,31	r=0,40	r=0,29	r=0,72**
<b>4-е сутки</b>									
1-я	r=0,41	r=0,44*	r=0,40*	r=0,48*	r=0,32	r=0,13	r=0,53**	r=0	r=0,66**
2-я	r=0,31	r=0,30	r=0,36	r=0,21	r=0,33	r=0,31	r=0,30	r=0,33	r=0,41*
<b>7-е сутки</b>									
1-я	r=0,36	r=0,41*	r=0,36	r=0,48*	r=0,37	r=0,50*	r=0	r=0	r=0,42*
2-я	r=0,22	r=0,20	r=0,19	r=0,11	r=0,30	r=0,30	r=0	r=0,30	r=0,21

Примечание.  $r < 0,3$  — слабая степень связи между показателями;  $r=0,31-0,69$  — средняя степень связи между показателями;  $r=0,7-0,99$  — сильная степень связи между показателями [4].

\*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,001$ .

В это же время регистрировались прямые средней и слабой степени связи между концентрацией ВНиСММ на эритроцитах и в плазме артериальной и венозной крови и содержанием ЦИК. Несомненно, нарушения клеточного и гуморального иммунитета были обусловлены наличием тяжелого эндотоксикоза, возникшего и протекавшего на фоне исходно нарушенной иммунореактивности [8]. Также корреляционный анализ позволил выявить прямую средней степени связь между лТл-индексом и содержанием ЦИК. Это дает основания предполагать, что нарушения клеточного и гуморального иммунитета у больных СД с разлитым гнойным перитонитом происходят практически параллельно друг другу. В течение всего периода лечения у больных 1-й группы отмечалась корреляцион-

ная связь между уровнем содержания ВНиСММ на эритроцитах и в плазме артериальной и венозной крови и параметрами клеточного и гуморального иммунитета. Действительно, к концу 7-х суток регистрировались минимальные значения показателей корреляции содержания ВНиСММ на эритроцитах и в плазме артериальной и венозной крови с величиной лТл-индекса и содержанием ЦИК (см. табл. 3). Это стало возможным вследствие эффективного снижения степени эндотоксикоза за счет синергизма лечебных эффектов УФОК, ПА и НЭХОК [8] на фоне базисной терапии.

Выраженное иммунокорректирующее действие ультрафиолетового облучения крови и плазмафереза способствовало улучшению параметров клеточного и гуморального иммунитета, что и подтверждалось наличием к концу 7-х суток лечения средней степени связи между парамет-

рами эндотоксикоза и показателями иммунореактивности.

### ВЫВОДЫ

1. У больных сахарным диабетом с разлитым гнойным перитонитом, получавших в раннем послеоперационном периоде базисную терапию, тяжесть эндотоксикоза тесно сопряжена со степенью вторичного иммунодефицита, о чем свидетельствуют корреляционные связи между содержанием веществ низкой и средней молеку-

лярной массы на эритроцитах и плазме артериальной и венозной крови и величиной лейкоцитарно-Т-лимфоцитарного индекса и концентрацией циркулирующих иммунных комплексов.

2. Проводимая с учетом фаз эндотоксикоза сочетанная терапия способствует выраженному снижению тяжести эндогенной интоксикации и коррекции нарушенной иммунореактивности организма, что обуславливает наличие слабой корреляционной связи между параметрами эндотоксикоза и данными клеточного и гуморального иммунитета.

### ЛИТЕРАТУРА

1. *Jenkins A.B., Campbell L.V.* The genetics and pathophysiology of diabetes mellitus type II // *J. Inherit. Metab. Dis.*— 2004.— Vol. 27, № 3.— P. 331–47.
2. *Koperna T., Schulz F.* Prognosis and treatment of peritonitis. Do we need new scoring systems? // *Arch. Surg.*— 1996.— Vol. 131, № 2.— P. 180–186.
3. *Баранова И.Н., Федоровский Н.М., Федотов П.А.* Иммунодиагностика и принципы иммунокоррекции у больных с гнойно-септическими заболеваниями органов брюшной полости // *Вестн. интенсив. тер.*— 2000.— № 3.— С. 29–32.
4. *Пинегин Б.В., Андропова Т.М., Юдина Т.И.* Иммунодиагностика и иммунотерапия хирургических инфекций // *Int. J. Immunorehabilit.*— 1998.— № 10.— С. 86–99.
5. *Heemken R., Gandawidjaja L., Hau T.* Peritonitis: pathophysiology and local defense mechanisms // *Hepatogastroenterology.*— 1997.— Vol. 44, № 16.— P. 927–936.
6. *Heller T., Gessner J.E., Schmidt R.E. et al.* Cutting edge: Fc receptor type I for IgG on macrophages and complement mediate the inflammatory response in immune complex peritonitis // *J. Immunol.*— 1999.— Vol. 15, № 1.— P. 5657–5661.
7. *Беляков Н.А., Мирошниченко А.Г., Малахова М.Я. и др.* Верификация эндотоксикоза у больных с разлитым перитонитом // *Эфферентная терапия.*— 1995.— Т. 1, № 2.— С. 14–19.
8. *Беляков Н.А., Гуревич К.Я., Костюченко А.Л.* Показание и применение эфферентных методов у больных // *Эфферентная терапия.*— 1996.— Т. 2, № 4.— С. 19–24.
9. *Малахова М.Я.* Методы биохимической регистрации эндогенной интоксикации (сообщение первое) // *Эфферентная терапия.*— 1995.— Т. 1, № 1.— С. 61–64.
10. *Назаренко Г.И., Кишкун А.А.* Клиническая оценка результатов лабораторных исследований.— М.: Медицина, 2000.— 544 с.
11. *Гланц С.* Медико-биологическая статистика: Пер. с англ.— М.: Практика, 1998.— 459 с.

Поступила в редакцию 3.06.2005 г.  
Рецензент *В.А. Михайлович.*

УДК 616.61-0023-089:615.28+615.849.19

## ПРИМЕНЕНИЕ НАТРИЯ ГИПОХЛОРИТА И ЛАЗЕРНОГО ОБЛУЧЕНИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ ГНОЙНЫМ ПИЕЛОНЕФРИТОМ В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

*А.И.Неймарк, К.В.Бурхинов, Б.А.Неймарк*

Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул, Россия

## THE USE OF SODIUM HYPOCHLORITE AND LASER RADIATION IN COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH ACUTE SUPPURATIVE PYELONEPHRITIS IN EARLY POSTOPERATIVE PERIOD

*A.I.Neimark, K.V.Burchinov, B.A.Neimark*

Altai state medical university, Barnaul, Russia

© Коллектив авторов, 2005 г.

В раннем послеоперационном периоде у 60 больных, оперированных по поводу острого гнойного пиелонефрита, для профилактики развития послеоперационных осложнений проводилась внутривенная лазеротерапия и внутривенно вводился натрия гипохлорит. В результате сочетанного применения этих методов в раннем послеоперационном периоде удалось снизить уровень эндогенной интоксикации, ликвидировать послеоперационные осложнения, нормализовать показатели гемостаза и иммунитета. В результате облегчилось течение раннего послеоперационного периода, и он сократился в среднем на 6,3 сут.

In the early postoperative period intrarenal laser therapy was carried out and sodium hypochlorite was administered in 60 patients operated on for acute suppurative pyelonephritis to prevent development of postoperative complications. As a result of combined application of these methods in early postoperative period it became possible to reduce the level of endogenous intoxication, liquidate postoperative complications, normalize indications of hemostasis and immunity. As a result the early postoperative period was mild, its duration was 6,3 days less.

### ВВЕДЕНИЕ

Острый гнойный пиелонефрит и его осложнения представляют собой актуальную клиническую проблему, связанную с увеличением числа больных с этой патологией, высокой летальностью, сложностью выбора оптимальной тактики лечения, возрастанием экономических затрат на лечение, и имеют существенную социальную значимость.

В последнее десятилетие наблюдается повышение заболеваемости острым пиелонефритом, при этом увеличивается количество случаев развития тяжелых форм [1, 2]. В частности, число больных с сепсисом и уросепсисом, осложнившими течение острого гнойного пиелонефрита (ОГП), за последние годы увеличилось в 4–6 раз [3, 4].

Тяжесть течения острого гнойного пиелонефрита усугубляется развитием осложнений: у 40–44% больных нарушается функция почек, у 10,3% пациентов развивается бактериотокси-

ческий шок (БТШ), у 6,4% больных — токсический гепатит, у 12,6% пациентов — уросепсис [5].

Нарушения в системах гемостаза и иммунитета играют ведущую роль в развитии уросепсиса и БТШ, поэтому их коррекция позволяет добиться максимального эффекта и снизить риск развития осложнений ОГП [6–8].

В связи с вышеизложенным можно сделать вывод о необходимости углубленного изучения механизмов развития осложнений ОГП и поисков лечебных факторов, предотвращающих их развитие.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для изучения изменений в системах гемостаза и иммунитета в раннем послеоперационном периоде и выяснения причин формирования осложнений острого гнойного пиелонефрита нами были обследованы 60 больных, прошедших лечение в урологическом отделении Алтайской краевой клинической больницы за период с 2000 по 2003 гг.

Пациенты обследованы с применением единого комплекса диагностики, что позволило получить репрезентативные результаты. Всем больным было проведено оперативное пособие в объеме нефростомии и декапсуляции почки. Среди обследованных было 37 (61,6%) женщин и 23 (38,4%) мужчины; возраст больных — от 16 до 70 лет.

В исследуемой группе апостематозный пиелонефрит выявлен у 46 (76,7%) больных, карбункул почки — у 10 (16,7%) больных и абсцесс — у 4 (6,6%) пациентов. Диагностика ОГП осуществлялась с применением общепринятых клинических, рентгенологических и ультразвуковых исследований.

УЗИ проводилось на аппарате фирмы «Siemens» 4-го поколения. Кроме этого, у всех больных углубленно изучали параметры гемостаза и иммунитета. В системе гемостаза определяли антитромбин III (АТ-III) по U.Abildgaard и соавт. (1970). Ортофенантролиновый тест (ОФТ) определяли по методу А.П.Момот и В.А.Елыкомова (1987); активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ) — по Саен и соавт. (1968); фибриноген — по Р.А.Рутберг (1961); XIII-зависимый фибринолиз — по В.Г.Лычеву, А.Е.Дорохову (1981); протромбиновое время (ПВ) — по Qwick (1935) в модификации Б.Ф.Архипова (1982); тромбиновое время (ТВ) — по Biggs (1962).

Для оценки полученных результатов параллельно нами были обследованы 15 здоровых людей.

Всем больным с ОГП выполняли комплексное иммунологическое обследование, которое включало в себя оценку состояния Т- и В-систем иммунитета и фагоцитарной активности лейкоцитов.

Для характеристики Т-клеточного звена и В-системы иммунитета определялось абсолютное и процентное содержание Т-лимфоцитов с фенотипами CD3<sup>+</sup> (общая субпопуляция Т-лимфоцитов), CD4<sup>+</sup> (субпопуляция Т-хелперов-индукторов), CD8<sup>+</sup> (субпопуляция Т-супрессоров), CD16<sup>+</sup> (субпопуляция естественных киллерных клеток), CD20<sup>+</sup> (В-лимфоциты). При этом использовалась непрямая иммунофлюоресцентная реакция с моноклональными антителами. Подсчет производили на люминесцентном микроскопе фирмы «Orpton». Для определения субпопуляции лимфоцитов использовались моноклональные антитела фирмы «Сорбент». Количественное определение Ig классов А, М, G проводилось методом радиальной иммунодиффузии по G.Mancini.

В зависимости от вида послеоперационного лечения пациенты были разделены на 4 группы.

1-ю группу составил 21 больной, которому проводилась традиционная антибактериальная,

противовоспалительная, дезинтоксикационная терапия.

Во 2-ю группу вошли 12 пациентов, у которых кроме общепринятой терапии в комплекс лечения было включено внутривенное введение 0,06% раствора натрия гипохлорита через подключичный катетер по 400 мл 3 раза в день в течение первых трех дней и по 2 раза в течение последующих 10 сут.

3-ю группу составили 12 больных, которым проводилась внутрисполостная гелий-неоновая лазерная терапия аппаратом ЛТМ-01 с длиной волны 0,63 нм и мощностью на выходе 2 мВт по 2 сеанса в день по 3 минуты в течение 10 сут. Электрод для проведения лазеротерапии устанавливался во время операции к очагу карбункула и выводился через нефростому наружу.

В 4-ю группу вошли 15 больных, которым одновременно проводилась внутрисполостная гелий-неоновая лазерная терапия в сочетании с внутривенным введением натрия гипохлорита.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В дооперационном периоде у всех больных имели место выраженная иммунная недостаточность и ДВС-синдром с явлениями гиперкоагуляции. Также наблюдался выраженный лейкоцитоз со сдвигом влево. При посеве мочи выявлялась *E. coli*. Уровни содержания мочевины и креатинина были повышены.

Мы сравнили влияние различных методов лечения на течение послеоперационного периода у больных с ОГП при традиционной терапии, с включением в комплекс лечения внутривенного введения натрия гипохлорита и с использованием внутрисполостной терапии гелий-неоновым лазером, а также с сочетанным применением двух последних видов лечения. Были получены следующие результаты.

Больные 1-й группы, получавшие в послеоперационном периоде общепринятую антибактериальную, противовоспалительную, инфузионную терапию, имели слабopоложительную клинико-лабораторную динамику и изменение показателей в системах гемостаза и иммунитета в раннем послеоперационном периоде. Отмечалось увеличение содержания фибриногена, ОФТ снизился, уменьшилась концентрация АТ-III, однако нормы они не достигли (рис. 1, 2).

Показатели иммунитета также не достигли контрольных величин, хотя и имела место стимуляция Т- и В-лимфоцитов (рис. 3, 4). Это указывало на сохранение иммунной недостаточности и ДВС-синдрома, что повлекло за собой наличие осложнений в раннем послеоперационном периоде у больных данной группы. У 4 человек из 21 больного этой группы зарегистрирова-



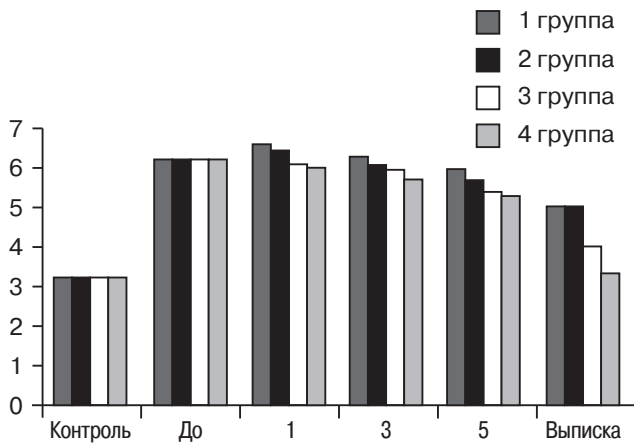


Рис. 1. Изменение содержания фибриногена у больных всех групп.

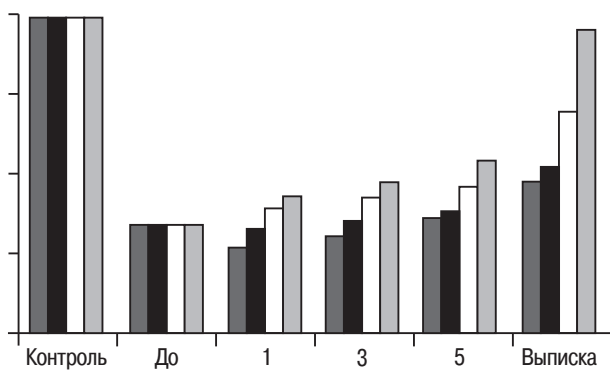


Рис. 2. Изменение содержания антитромбина III у больных всех групп.

на ранняя стадия БТШ, а у 2 человек — клиническая стадия. В целом симптомы интоксикации сохранялись в течение 10 дней, температура тела оставалась повышенной в течение 8–9 сут. В тесной взаимосвязи с этим коррелировали показатели гемостаза и иммунитета, которые ухудшались в 1-е сутки, а потом имели слабую положительную динамику. Поэтому койко-день у этих больных составил в среднем 21, и в дальнейшем им потребовалось длительное долечивание в амбулаторных условиях.

Больные 2-й группы, получавшие, кроме традиционной консервативной терапии, внутривенное введение натрия гипохлорита, имели лучшие результаты по сравнению с пациентами 1-й группы. Тем не менее в данной группе в раннем послеоперационном периоде у 3 больных наблюдалась ранняя стадия БТШ. Интоксикационный синдром сохранялся в течение 8 дней, температура тела оставалась повышенной до 7–8 сут. Показатели гемостаза и иммунитета в раннем послеоперационном периоде несколько ухудшались, в последующем наблюдалось медленное улучшение. При этом нормализовались ХПа-зависимый фибринолиз и ТВ, а также концентрация IgM, остальные параметры приблизились к контрольному уровню, но не достигли

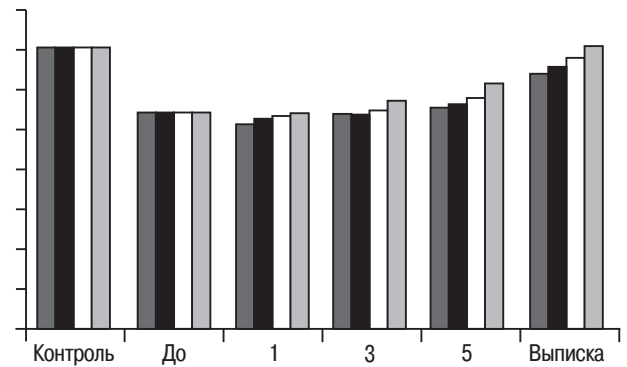


Рис. 3. Изменение количества Т-лимфоцитов (CD3) у больных всех групп.

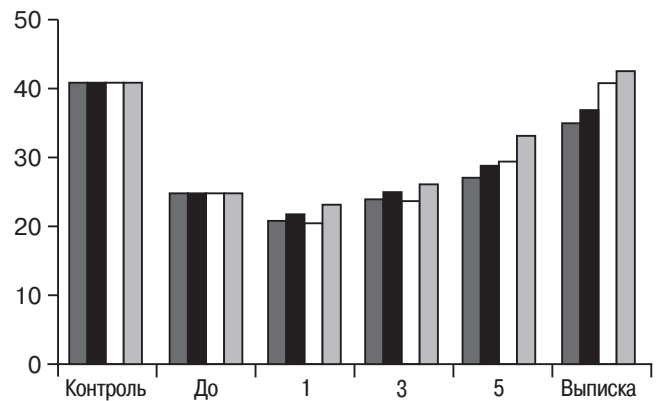


Рис. 4. Изменение количества Т-хелперов (CD4) у больных всех групп.

его. Это указывало на сохранение ДВС-синдрома и иммунодефицита, что потребовало продолжения лечения в амбулаторных условиях. Койко-день в этой группе составил в среднем 19.

Из 12 больных 3-й группы, получавших внутриполостную лазерную терапию в раннем послеоперационном периоде, у 2 человек отмечалась клиническая стадия БТШ. В дальнейшем послеоперационный период протекал гладко и показатели гемостаза и иммунитета улучшались быстрее, чем у пациентов предыдущих групп. В 1-е сутки у некоторых больных на фоне улучшения показателей гемостаза отмечалось ухудшение показателей иммунитета. Это обусловлено дренажным эффектом внутриполостной терапии гелий-неоновым лазером, который приводит к синдрому рециркуляции. В научной литературе этот феномен получил название «синдром Бартрина». Он заключается в поступлении токсинов из тканевых депо и зон редуцированной микроциркуляции в центральный кровоток.

Увеличение микробной эндогенной интоксикации (МЭИ) в раннем послеоперационном периоде ведет к развитию транзиторной иммунной недостаточности, которая усугубляется перенесенным оперативным вмешательством, назначением адекватной антибактериальной терапии и наличием иммунной супрессии, являющейся следствием аутоинтоксикации организма.

Получается, что в раннем послеоперационном периоде несколько факторов ведут к увеличению МЭИ, иногда этому может косвенно способствовать внутриполостная лазерная терапия, следствием чего является ухудшение показателей иммунитета в 1-е сутки лечения у некоторых больных. Поэтому в 3-й группе при хорошей динамике показателей гемостаза в послеоперационном периоде, которые при выписке достигли нормального уровня, отмечается некоторое увеличение содержания среднемолекулярных пептидов. Следствием этого является ухудшение показателей иммунитета, к моменту выписки они не нормализовались, количество Т- и В-лимфоцитов было снижено. Длительность пребывания в стационаре этих больных составила в среднем 17 дней.

Для того чтобы в раннем послеоперационном периоде нивелировать увеличивающуюся МЭИ и сохранить улучшение показателей гемостаза, у пациентов 4-й группы было решено проводить комплексное лечение ОГП сочетанием внутриполостной лазерной терапии и внутривенного введения натрия гипохлорита. Были получены положительные результаты в раннем послеоперационном периоде как в системе иммунитета, так и в системе гемостаза, что позволило максимально исключить опасность развития осложнений и сократить сроки лечения до 14,5 койко-дней. При выписке у больных данной группы показатели гемостаза и иммунитета пришли к норме.

## ВЫВОДЫ

1. В возникновении осложнений острого гнойного пиелонефрита, таких как уросепсис и бактериотоксический шок, ведущую роль играют нарушения в системах гемостаза и иммунитета, проявлявшиеся развитием ДВС-синдрома и иммунной недостаточностью до операции. В послеоперационном периоде нарушения в этих системах усугубились.

2. В раннем послеоперационном периоде (до 3 суток) у больных с острым гнойным пиелонефритом выявлено ухудшение показателей гемостаза и иммунитета, что проявлялось увеличением содержания среднемолекулярных пептидов, нарастанием интоксикации, углублением иммунной недостаточности и ДВС-синдрома. В 30% случаев это привело к развитию уросепсиса и бактериотоксического шока.

3. При применении внутриполостной терапии гелий-неоновым лазером в раннем послеоперационном периоде у больных с острым гнойным пиелонефритом отмечены улучшение показателей гемостаза и полная ликвидация ДВС-синдрома. Нарушения иммунного статуса полностью не купировались, сохранялось умеренное снижение содержания CD3 и CD4, что свидетельствовало о наличии иммунной недостаточности.

4. Использование внутривенной инфузии натрия гипохлорита в комплексном лечении больных с острым гнойным пиелонефритом в раннем послеоперационном периоде привело к стабилизации содержания среднемолекулярных пептидов, что способствовало незначительному улучшению показателей гемостаза и иммунитета, но не ликвидировало опасность развития послеоперационных осложнений.

5. Сочетанное применение натрия гипохлорита и внутрипочечной терапии гелий-неоновым лазером в раннем послеоперационном периоде позволило устранить нарушения в системах гемостаза и иммунитета: снижались уровень интоксикации, количество осложнений — до 0, что в дальнейшем сказалось на течении послеоперационного периода. К моменту выписки у больных с острым гнойным пиелонефритом происходило полное купирование ДВС-синдрома и иммунной недостаточности, а послеоперационный койко-день сократился на 6,3.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Тиктинский О.Л., Калинина С.Н. Пиелонефриты. — СПб.: Медиа-пресс, 1996. — 75 с.
2. Лопаткин Н.А., Лопухин Ю.М. Эфферентные методы в медицине (теоретические и клинические аспекты экстракорпоральных методов лечения). — М.: Медицина, 1989.
3. Боун Р. Сепсис и септический шок: Пер. с англ. // Актуальные проблемы анестезиологии и реаниматологии. — Архангельск: Тромсё, 1995. — С. 125–139.
4. Gomes A. et al. Mortality in sepsis shock: have we make progress? // 8-th Europ. Congress of intensive Care Medicine. — Athem, Greece, 1995. — Vol. 21, Suppl. 1. — P. 10.
5. Журавлев В.Н. Острый пиелонефрит / Пленум правления Всероссийского общества урологов. — М., 1996. — С. 5.
6. Аль-Шукри С.Х., Ткачук В.Н., Евдокимова Т.А., Соколов В.А. Результаты применения и методика проведения внутриполостной лазеротерапии при хронических неспецифических циститах у женщин // Вопр. курортол. — 1996. — № 4. — С. 19–20.
7. Арбулиев М.Г., Саидов Г.С. Острый пиелонефрит / Пленум правления Всероссийского общества урологов. — М., 1996. — С. 22.
8. Эльнашави Н.И. Контролируемая коррекция иммунологического статуса в лечении больных острым гнойным пиелонефритом // Вопросы диагностики урологических заболеваний. — Белокуриха, 2003. — С. 16.

УДК 616.379-008.64:547.962.3

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ МОДИФИЦИРОВАННОГО АЛЬБУМИНА В МОЧЕ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ МЕТОДОМ КАПИЛЛЯРНОГО ЭЛЕКТРОФОРЕЗА

*Е.С.Ларичева, В.Г.Адамсон, А.В.Козлов*

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования;  
Санкт-Петербургский государственный университет, Россия

## DETERMINATION OF MODIFIED ALBUMIN IN THE URINE OF PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS BY THE METHOD OF CAPILLARY ELECTROPHORESIS

*E.S.Laricheva, V.G.Adamson, A.V.Kozlov*

St.-Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies; St.-Petersburg state university, Russia

© Коллектив авторов, 2005 г.

Известно, что в моче больных сахарным диабетом альбумин может находиться в двух формах — «иммунореактивной» и «иммунохимически неактивной». Целью данного исследования явилось изучение возможности обнаружения различных форм альбумина в моче больных сахарным диабетом с помощью капиллярного электрофореза. Результаты, полученные при капиллярном электрофорезе, сравнивались с данными иммунотурбидиметрического метода. По своим аналитическим характеристикам оба этих метода обеспечивают получение сопоставимых количественных результатов, коэффициент корреляции составляет 0,996. Метод капиллярного электрофореза позволил выявить у 31% больных сахарным диабетом присутствие в крови модифицированных форм альбумина.

It is known that in urine of patients with diabetes mellitus albumin can be found in two forms — «immunoreactive» and «immunochemically nonreactive». The purpose of the given research was to study the possibility of detecting various forms of albumin in the urine of patients with diabetes mellitus with the help of capillary electrophoresis. The results obtained in capillary electrophoresis were compared with the findings of the immunoassay. According to their analytical properties both methods allow to obtain comparable quantitative results, the factor of correlation amounts to 0,996. The method of capillary electrophoresis allowed to reveal the presence of the modified forms of albumin in 31 % of patients with diabetes mellitus.

### ВВЕДЕНИЕ

Диабетическая нефропатия (ДН), наряду с сердечно-сосудистыми осложнениями, в настоящее время является ведущей причиной смерти больных сахарным диабетом (СД) [1]. Проблема раннего выявления ДН в доклинической стадии является принципиально важной, так как доказана возможность замедления прогрессирования ДН и отсрочки развития ее уремической стадии [2]. Единственным надежным лабораторным критерием, позволяющим с высокой степенью достоверности выявить доклиническую стадию ДН, является величина экскреции альбумина с мочой [3, 4].

Для определения малых количеств альбумина в моче наиболее широкое распространение получил иммунотурбидиметрический метод с готовыми тест-системами, адаптированными к современным анализаторам [5, 6]. В то же время его применение не решает всех аналитических проб-

лем, связанных с количественным определением альбумина в моче, поскольку у больных СД альбумин может присутствовать в моче в нескольких формах, в частности, не реагирующих с антителами к нативной молекуле альбумина [7]. Клиническая значимость обнаружения в моче иммунохимически нереактивных форм альбумина определяется тем, что позволяет предсказать развитие стойкой альбуминурии у больных СД 1-го или 2-го типа раньше, чем определение альбумина иммунохимическими методами [8].

Целью данного исследования явилось изучение возможности обнаружения различных форм альбумина в моче больных сахарным диабетом с помощью метода капиллярного электрофореза.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на системе капиллярного электрофореза «Капель-105» со спектрофото-

метрическим детектором («Люмэкс», Россия). Для регистрации и обработки электрофореграмм использовали программное обеспечение «Мультихром» («Амперсенд», Россия). Разделение проводили в кварцевом немодифицированном капилляре ( $L_{\text{эф}} = 50$  см,  $L_{\text{общ}} = 60$  см) с внутренним диаметром 75 мкм.

**Подготовка капилляра к работе и его регенерация.** Перед началом работы капилляр промывали 2,5 моль/л раствором хлорной кислоты и отмывали от избытка кислоты дистиллированной водой. Его регенерацию между анализами проводили, последовательно промывая капилляр раствором гидроксида натрия, водой, рабочим боратным буферным раствором.

Условия электрофоретического разделения белков мочи. При выполнении измерений соблюдали следующие условия:

- состав ведущего электролита — 10 ммоль/л раствор тетрабората натрия, pH 9,25, и 5 ммоль/л раствор додецилсульфата натрия (SDS);
- приложенное напряжение 15 кВ, сила тока 20–25 мкА;
- длина волны детектирования 215 нм;
- ввод пробы осуществляли гидродинамически при давлении 30 мбар в течение 15 секунд.

**Стандартные растворы альбумина.** Основной раствор с концентрацией 1 г/л готовили из коммерческого препарата альбумина фирмы «Serva». Рабочие стандартные растворы альбумина готовили в день анализа.

**Пробоподготовка мочи.** Хроматографические колонки, заполненные гелем Sephadex G-25 (Columns PD-10) «Pharmacia», промывали и уравнивали водой. Порцию суточного образца мочи центрифугировали 10 мин при 1000 g и наносили 3,0 мл пробы на поверхность геля. Собранный фильтрат отбрасывали. Альбумин элюировали 3,0 мл воды. Элюат использовали для анализа.

Всего было проанализировано 145 образцов мочи. Контрольную группу составили 45 практически здоровых людей, группу исследования — 95 больных СД, находившихся на обследовании и лечении в Диагностическом центре № 1.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При выборе аналитического метода для решения поставленной задачи руководствовались следующими аргументами. Капиллярный электрофорез представляет собой высокоэффективный метод разделения и анализа сложных смесей биологических молекул [9]. К его достоинствам следует отнести высокую эффективность разделения, минимальный объем анализируемого образца, малый расход реагентов. Данный метод нашел применение для разделения белков сыво-

ротки крови, особенно для выявления диспротеинемий, обусловленных наличием парапротеинов [10]. Разделение белков мочи с помощью КЭ используют реже, поскольку требуется достаточно сложная подготовка образцов [11, 12].

Примененный нами простой способ пробоподготовки образца мочи с помощью гель-фильтрации позволил получать воспроизводимые результаты, коэффициент аналитической вариации составил 5,3%. Нижний предел обнаружения альбумина с помощью КЭ равнялся 6,0 мг/л. Для иммунотурбидиметрического метода, использованного в качестве референтного, минимально детектируемая концентрация по данным производителя тест-систем составляет 6,0 мг/л (что указано в описаниях к тест-системам для определения микроальбумина, прилагаемым к анализаторам «Advia» и «Hitachi»). С этой точки зрения аналитические характеристики метода КЭ удовлетворяют требованиям, предъявляемым к количественному методу определения содержания альбумина в моче [3]. Определение альбумина в моче иммунотурбидиметрическим методом было проведено на анализаторе ADVIA 1650 («Bayer») с использованием реактивов и калибраторов этой же фирмы.

Типичные варианты электрофореграмм белков мочи, полученных с помощью КЭ, представлены на рис. 1–3. Электрофореграммы белков мочи практически здоровых людей, у которых концентрация альбумина находилась в пределах нормальных значений, представляли собой колебания нулевой линии и отсутствие детектируемых пиков либо содержали один пик альбумина с концентрацией до 20 мг/л (см. рис. 1).

В 28,4% образцов мочи больных СД были обнаружены значительные количества альбумина (более 300 мг/л), что соответствует стадии «клинической» протеинурии согласно классификации Американской диабетической ассоциации [3]. При этом на ряде электрофореграмм можно было обнаружить появление дополнительных пиков в зоне  $\gamma$ -глобулинов. Их присутствие на электрофореграмме позволяет получить представление о характере протеинурии. Типичная для многих образцов мочи больных СД электрофореграмма представлена на рис. 2.

В 31% образцов мочи больных СД нами было обнаружено расщепление пика альбумина (см. рис. 3). По данным W.D. Comper и соавт. (2003) частота обнаружения так называемого иммунохимически неактивного альбумина в моче составляет 30,2% [7]. Ни в одном из образцов мочи пациентов контрольной группы не было выявлено расщепление пика альбумина.

Корреляционная зависимость между результатами определения альбумина в моче иммунотурбидиметрическим методом и капиллярным

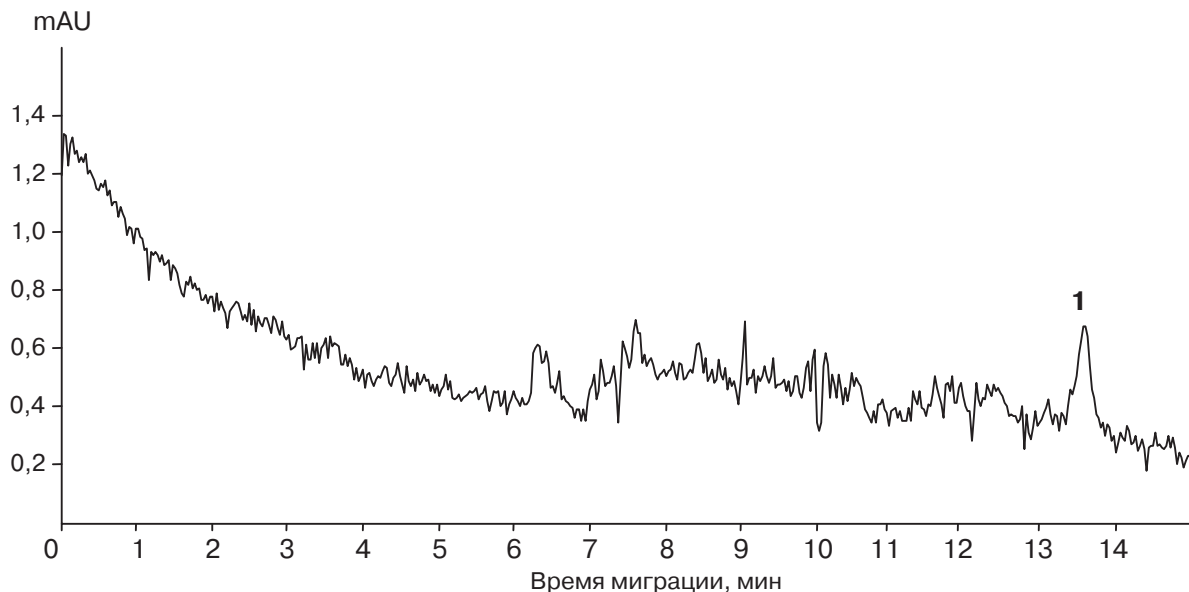


Рис. 1. Электрофореграмма белков мочи здорового человека. Пик 1 — альбумин.

Примечание. Здесь и на рис. 2, 3: единицы измерения аналитического сигнала — mAU (международные оптические единицы).

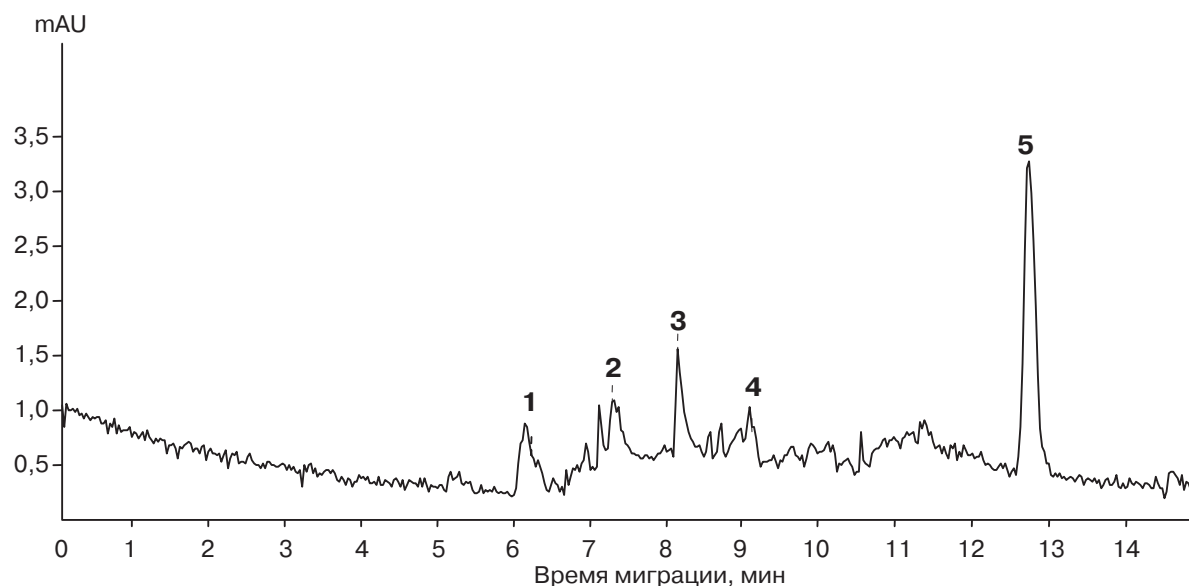


Рис. 2. Электрофореграмма белков мочи больного сахарным диабетом.

Пик 5 — альбумин, пики 1, 2, 3, 4 — неидентифицированные белки.

электрофорезом в группе больных СД составила  $r=0,996$ ;  $y=0,85x - 2,42$ . Величина 2,42 в уравнении регрессии указывает на то, что у больных СД иммунотурбидиметрический метод занижает результаты определения альбумина по сравнению с КЭ, что связано, скорее всего, с присутствием в моче этих пациентов модифицированных форм альбумина (рис. 4).

При обсуждении проблем обнаружения альбумина в моче с помощью КЭ следует иметь в виду, что все современные высокочувствительные методы определения альбумина в моче основаны на иммунохимической реакции между альбумином и специфическими антителами. Используют четыре группы методов: радиоиммун-

ный анализ, радиальную иммунодиффузию, иммуноферментный анализ, иммунотурбидиметрию [13]. Все вышеперечисленные методы обладают сравнимой чувствительностью и специфичностью. Выбор конкретного метода диктуется опытом персонала, техническим обеспечением лаборатории и ее финансовыми возможностями.

В настоящее время стало понятно, что все иммунохимические методы в той или иной степени «недоопределяют» содержание альбумина в моче, поскольку альбумин в моче больных СД может находиться в двух формах — «иммунореактивной» и «иммунохимически неактивной» [14]. Это создает ряд аналитических проблем, поскольку антитела против нативного альбумина не распоз-

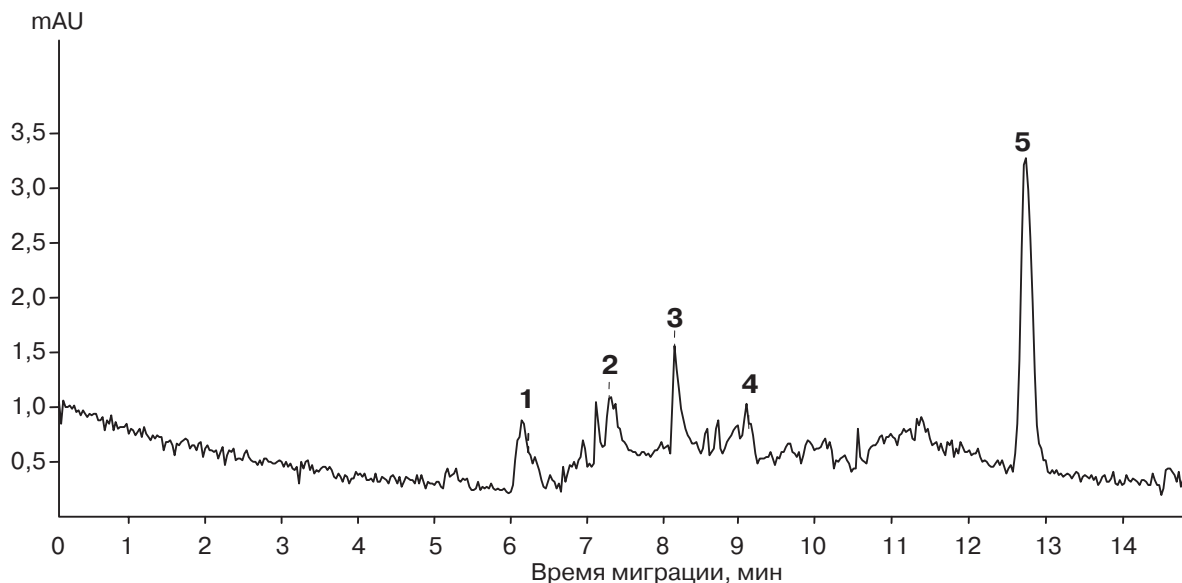


Рис. 3. Электрофореграмма белков мочи больного сахарным диабетом. Пик 1 — расщепление пика альбумина.

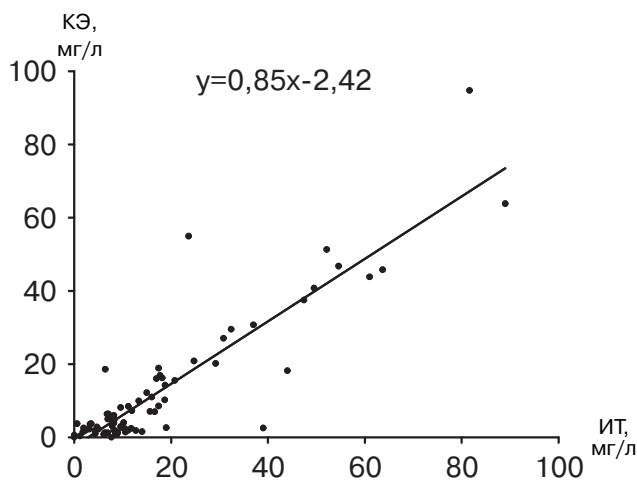


Рис. 4. Зависимость между результатами определения содержания альбумина в моче иммунотурбидиметрическим методом (ИТ) и капиллярным электрофорезом (КЭ).

нают модифицированные формы альбумина в моче. В частности, при анализе более 30 различных коммерческих образцов поликлональных и моноклональных антител к альбумину не удалось обнаружить ни одного образца, способного реагировать с иммунохимически неактивным альбумином [14]. Поскольку антитела в иммунохимических методах реагируют с соответствующей антигенной детерминантой молекулы альбумина, был высказан ряд предположений о причине иммунохимической неактивности альбумина в моче больных СД [15]. Полагают, что неспособность молекулы альбумина реагировать со специфическими антителами может быть обусловлена ее конформационными изменениями в результате частичной протеолитической деградации [16]. Данное предположение получило экспериментальное подтверждение: было уста-

новлено, что при пассаже альбумина через почки образуются фрагменты с молекулярной массой в пределах 500–10 000 Да, не определяемые с помощью радиоиммунного анализа [17].

Менее аргументировано положение о том, что в результате связывания молекулой альбумина таких низкомолекулярных соединений, как глюкоза или жирные кислоты, содержание которых при СД увеличено, антигенная детерминанта становится недоступной для связывания с антителами.

С помощью различных аналитических методов — ВЭЖХ и денатурирующего электрофореза в полиакриламидном геле — удастся показать, что молекула иммунохимически неактивного альбумина состоит из пептидных цепей, которые, скорее всего, образуются в результате ограниченного протеолиза молекулы альбумина [18]. В то же время и ВЭЖХ, и электрофорез в полиакриламидном геле, несмотря на высокую чувствительность, вряд ли найдут применение в качестве рутинной лабораторной процедуры: первая — по причине высокой стоимости аппаратуры и расходных материалов, второй — вследствие сложности и длительности процедуры анализа, невозможности ее автоматизации и стандартизации.

## ВЫВОДЫ

Полученные нами данные позволяют сделать вывод о том, что капиллярный электрофорез представляет собой процедуру, позволяющую одновременно решить три самостоятельные аналитические проблемы. Во-первых, провести количественное определение содержания альбумина в моче. Во-вторых, обнаружить присутствие

в моче дополнительных белковых фракций, что позволит получить представление о характере протеинурии. И, в-третьих, обнаружить в моче больных сахарным диабетом модифицированные формы альбумина. Капиллярный электро-

форез поддается стандартизации, поскольку является «прямым» аппаратным методом, результаты могут храниться в виде электрофореграмм, которые можно обрабатывать в автоматическом режиме с помощью компьютера.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. American Diabetes Association. Diabetes nephropathy // *Diabetes Care*.— 1999.— Vol. 22, № 1.— P. 66–69.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В. Диабетическая нефропатия.— М.: Универсум паблишерс, 2000.— 239 с.
3. Definitions of abnormalities in albumin excretion. Nephropathy in Diabetes. Position Statements. Original Article // *Diabetes Care*.— 2004.— Vol. 27.— P. 79–83.
4. National Kidney Foundation K/DOQI. Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease.— Evaluation, Classification and Stratification // *Amer. J. Kidney Dis*.— 2002.— Vol. 39, № 1.— P. 1–266.
5. Roberts W.L., Calcote C.B., Cook C.B. et al. Comparison of four commercial urinary albumin (microalbumin) methods: implications for detecting diabetic nephropathy using random urine specimens // *Clin. Chim. Acta*.— 1998.— Vol. 273.— P. 21–33.
6. Fielding B.A., Price D.A., Houlton C.A. Enzyme immunoassay for urinary albumin // *Clin. Chem*.— 1983.— Vol. 29, № 2.— P. 355–357.
7. Comper W.D., Osicka T.M., Jerums G. High prevalence of immuno-unreactive intact albumin in urine of diabetic patients // *Amer. J. Kidney Dis*.— 2003.— Vol. 41, № 2.— P. 336–342.
8. Comper W.D., Osicka T.M., MacIsaac R.J. et al. Earlier detection of microalbuminuria in diabetic patients using a new urinary albumin assay // *Kidney Int*.— 2004.— Vol. 65.— P. 1850–1853.
9. *Руководство по капиллярному электрофорезу* / Под ред. А.М.Волощука.— М., 1996.
10. Jonsson M., Carlson J., Jeppsson J.-O. et al. Computer-supported detection of M-components and evaluation of immunoglobulins after capillary electrophoresis // *Clin. Chem*.— 2001.— Vol. 47.— P. 110–117.
11. Jenkins M.A. Clinical application of capillary electrophoresis to unconcentrated human urine proteins // *Electrophoresis*.— 1997.— Vol. 18.— P. 1842–1846.
12. Friedberg M.A., Shashabi Z.K. Urine protein analysis by capillary electrophoresis // *Electrophoresis*.— 1997.— Vol. 18.— P. 1836–1841.
13. Watts G.F., Bennett J.E., Rowe D.J. et al. Assessment of immunochemical methods for determining low concentrations of albumin in urine // *Clin. Chem*.— 1986.— Vol. 32.— P. 1544–1548.
14. Osicka T.M., Comper W.D. Characterization of immunochemically nonreactive urinary albumin // *Clin. Chem*.— 2004.— Vol. 50, № 12.— P. 2286–2291.
15. Eppel G.A., Nagy S., Jenkins M.A. et al. Variability of standard clinical protein assays in the analysis of a model urine solution of fragmented albumin // *Clin. Biochem*.— 2000.— Vol. 33.— P. 487–494.
16. Burne M.J., Panagiotopoulos S., Jerums G. et al. Alterations in the renal degradation of albumin in early experimental diabetes: a new factor in the mechanism of albuminuria // *Clin. Sci*.— 1998.— Vol. 95.— P. 67–72.
17. Clavant S.P., Greive K.A., Nikolovski J. et al. Albumin fragments in normal rat urine are derived from rapidly degraded filtered albumin // *Nephrology*.— 2003.— Vol. 8.— P. 72–79.
18. Osicka T.M., Houlihan C.A., Chan J.G. et al. Albuminuria in patients with type 1 diabetes is directly linked to changes in the lysosome-mediated degradation of albumin during renal passage // *Diabetes*.— 2000.— Vol. 49.— P. 1579–1584.

Поступила в редакцию 26.09.2005 г.  
Рецензент А.М. Зайчик.

УДК 616-085:616.36-002.4:616.61-008.6

## ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ИНФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ ТЯЖЕЛОЙ ФОРМЫ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ

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

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

## GENERAL PRINCIPALS OF INFUSION THERAPY OF HEMORRHAGIC FEVER WITH RENAL SYNDROME

*V.I.Rabinovith, I.B.Matveeva, N.A.Belyakov*

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

© Коллектив авторов, 2005 г.

В работе представлены данные ретроспективного исследования результатов лечения 189 пациентов с геморрагической лихорадкой с почечным синдромом. Практической задачей данного исследования являлось обоснование оптимального подхода к тактике проведения инфузионной терапии на первом этапе клинического течения заболевания. Показано, что частота развития олигоанурии в олигоанурической фазе острой почечной недостаточности у пациентов с тяжелой формой болезни находится в обратной зависимости от объема инфузионной терапии, проводимой в фазе токсико-инфекционного шока, и не зависит от включения в программу инфузионной терапии коллоидных инфузионных сред.

The research work presents some results of retrospective study of the therapy of 189 patients' with hemorrhagic fever with renal syndrome. The practical aim of the study was to find the basis of optimal infusion therapy during the first period of hemorrhagic fever with renal syndrome. The study demonstrates inversion connection between the volume of infusion therapy during infection shock in cause of hemorrhagic fever with renal syndrome and anuria later. But there is no any connection between colloid infusion solution during infusion therapy at this period of hemorrhagic fever with renal syndrome and acute renal disease later.

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) — эндемичное сезонное вирусное заболевание. Основным природным резервуаром вируса ГЛПС являются мышевидные грызуны, с особенностями жизнедеятельности которых связывают сезонность заболевания. Наиболее крупные очаги ГЛПС выявлены на Корейском полуострове и в Азии, однако в настоящее время известны случаи заболевания ГЛПС по всему миру. Носительство вируса у животных выявлено в Европе, Африке и на Американском континенте [1–4]. В нашей стране наиболее значимый природный очаг ГЛПС — Южный Урал; эта зона является также крупным мировым очагом [4, 5].

ГЛПС вызывается вирусом семейства Буньявириде, род Хантавирусов. Известно несколько больших серогрупп вируса — *Hantaan*, *Puumala*, *Belgrade*, *Seoul*. В Европе, США и европейской части России заболевание вызывается вирусами *Puumala* и *Belgrade* и протекает в легкой форме [2, 4, 6, 7]. Однако в 1993 г. в западной части

США было отмечено более 160 тяжелых случаев ГЛПС с высокой летальностью, вызванных вирусом *Puumala* [3, 4, 8]. На Дальнем Востоке и Южном Урале, где ГЛПС вызывают серотипы *Hantaan* и *Seoul*, заболевание часто протекает в тяжелой форме, с опасными токсическими и геморрагическими проявлениями, а также с развитием острой почечной недостаточности (ОПН) [2, 7]. При тяжелой форме ГЛПС развитие интоксикации на начальном этапе заболевания нередко приобретает характер инфекционно-токсического шока и может определять течение заболевания и исход. Именно при тяжелой форме ГЛПС, начинавшейся с проявлениями токсико-инфекционного шока, чаще наблюдается развитие ОПН [2, 5, 6]. Проведение детоксикационной терапии в этом случае приобретает особое значение.

В повседневной клинической практике детоксикационная терапия на первом этапе течения ГЛПС проводится в соответствии с общеприня-



тым подходом — основной ее составляющей является инфузионная терапия [2]. Однако инфузионная терапия может усугубить тяжесть гиперволемии при последующем развитии ОПН. Эта опасность часто является причиной необоснованного ограничения объема инфузионной терапии.

Целью данной работы являлось определение связи между частотой развития ОПН и тактикой инфузионной терапии в токсическом периоде ГЛПС и разработка оптимальной тактики инфузионной терапии при тяжелой форме ГЛПС.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено ретроспективное обсервационное неконтролируемое исследование 189 случаев ГЛПС у пациентов, получивших госпитальное лечение в ЛПУ г. Уфы за период с 1997 по 2003 гг. При оценке тяжести течения ГЛПС применялись критерии, разработанные Е.Г.Лещинской [2]. Для анализа было отобрано 49 случаев тяжелой формы ГЛПС. Критерием отбора являлось наличие у пациента тяжелой формы ГЛПС, серологически подтвержденной методом парных сывороток. Мужчины в отобранной группе составили 91% (n=45), женщины — 9% (n=4). Средний возраст пациентов —  $37,2 \pm 1,2$  года.

Госпитальное лечение было начато в среднем через  $3,1 \pm 0,2$  суток от начала заболевания. Во всех рассматриваемых случаях госпитализация была проведена по экстренным показаниям. У всех пациентов наблюдалось бурное начало заболевания с высокой гипертермией —  $39,3 \pm 0,7^\circ \text{C}$  — и выраженными общими клиническими проявлениями интоксикации. Анурия (диурез менее 50 мл/сут) развилась у 18,3% пациентов, олигурия (диурез менее 500 мл/сут) — у 42,8% больных. Летальность составила 6,1%, причиной летального исхода во всех случаях были осложнения геморрагического синдрома — кровоизлияние в переднюю долю гипофиза (4,1% случаев) и надпочечники (2% случаев). Летальный исход во всех случаях наступил в полиурической фазе течения болезни. Всем пациентам в течение 3 ч после поступления на стационарное лечение начали проводить инфузионную терапию.

Анализ суточного объема инфузионной терапии без учета скорости инфузии проводился за первые 5 суток нахождения в стационаре (лихорадочный период). Для анализа использовались методы параметрической (дисперсионный анализ) и непараметрической (коэффициент корреляции Спирмена) статистики [9]. Критерием для анализа служила степень клинического проявления ОПН. Для статистической обработки полученных качественных данных клинические проявления ОПН были ранжированы по следующей шкале:

- 1 балл — олигурия отсутствует;
- 2 балла — олигурия;
- 3 балла — анурия.

На втором этапе анализа отобранные 48 пациентов были разделены на две группы. В 1-ю группу вошли 26 больных (23 мужчины, 3 женщины) получавших инфузионную терапию, включавшую в себя только кристаллоиды. 2-ю группу составили 22 пациента (21 мужчина, 1 женщина), получавших инфузионную терапию, включавшую в себя, кроме кристаллоидов, коллоидный препарат гелофузин. Критерием анализа служила частота развития в этих группах олигурии или анурии.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Целью первого этапа статистического анализа была оценка влияния суточного объема инфузионной терапии, проводимой в течение лихорадочного периода, на развитие в последующем ОПН.

Для этого проведен дисперсионный анализ показателей суточного объема инфузионной терапии и проявлений ОПН у выбранных пациентов (табл. 1, рис. 1).

- 48,90 — среднее значение;
- 21,87 — стандартное отклонение по генеральной совокупности;
- 10,39 — доверительный интервал для генеральной совокупности;
- 478,24 — дисперсия генеральной совокупности;
- 22,10 — стандартное отклонение выборки;
- 488,41 — дисперсия выборки.

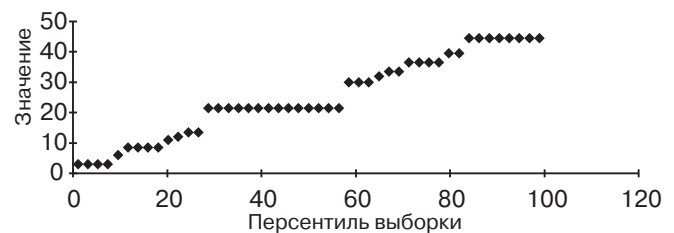


Рис. 1. График нормального распределения ранжированных показателей среднего объема суточной инфузии и проявлений острой почечной недостаточности в группе пациентов с тяжелой формой ГЛПС.

Проведенный дисперсионный анализ показывает, что распределение значений выбранных для анализа показателей в отобранной группе пациентов (n = 49) является нормальным и совпадает с распределением значений показателей в генеральной совокупности (n = 189). Это позволяет применить корреляционный анализ для определения степени зависимости проявлений ОПН от среднего объема суточной инфузионной терапии в отобранной группе пациентов с тяжелой формой ГЛПС (рис. 2).

Таблица 1

**Ранжирование зависимости проявлений олигоанурии от объема суточной инфузионной терапии в группе пациентов с тяжелой формой ГЛПС по методу Спирмена**

Средний объем суточной инфузии за 5 суток (мл/кг массы тела в сутки)	Ранг независимой переменной	Наличие олигоанурии	Ранг зависимой переменной	Средний объем суточной инфузии за 5 суток (мл/кг массы тела в сутки)	Ранг независимой переменной	Наличие олигоанурии	Ранг зависимой переменной
1	2	3	4	1	2	3	4
11,7	1,0	3	3,0	44,6	25,0	2	21,5
12,1	2,0	3	3,0	47,1	26,0	2	21,5
12,2	3,0	3	3,0	47,3	27,0	2	21,5
12,3	4,0	2	3,0	47,8	28,0	2	21,5
16,6	5,0	2	3,0	56,3	29,0	1	30,0
24,5	6,0	1	6,0	56,7	30,0	1	30,0
26,5	7,0	3	8,5	57,7	31,0	1	30,0
26,7	8,0	3	8,5	60,0	32,0	3	32,0
29,3	9,0	3	8,5	62,6	33,0	2	33,5
29,6	10,0	3	8,5	63,3	34,0	2	33,5
29,7	11,0	2	11,0	64,0	35,0	1	36,5
30,1	12,0	3	12,0	67,7	36,0	1	36,5
32,6	13,0	1	13,5	68,1	37,0	1	36,5
32,9	14,0	1	13,5	68,3	38,0	1	36,5
33,2	15,0	2	21,5	68,5	39,0	2	39,5
39,3	16,0	2	21,5	70,3	40,0	2	39,5
39,6	17,0	2	21,5	74,7	41,0	1	44,5
40,5	18,0	2	21,5	83,1	42,0	1	44,5
41,0	20,0	2	21,5	83,4	43,0	1	44,5
41,0	20,0	2	21,5	83,7	44,5	1	44,5
41,0	20,0	2	21,5	83,7	44,5	1	44,5
44,1	22,0	2	21,5	84,0	46,0	1	44,5
44,3	23,0	2	21,5	84,1	47,0	1	44,5
44,3	24,0	2	21,5	85,3	48,0	1	44,5

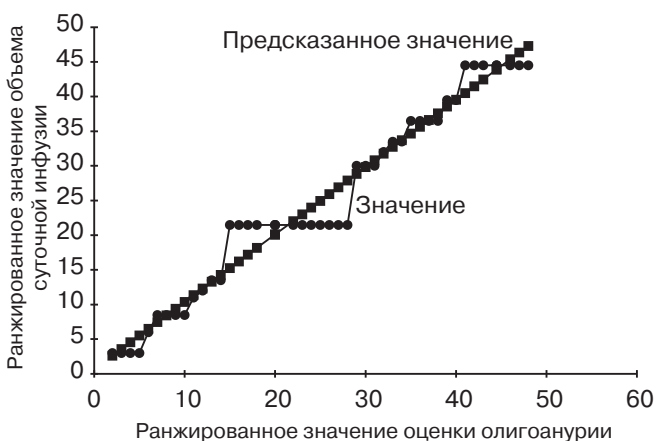


Рис. 2. График корреляционной зависимости проявлений острой почечной недостаточности от среднего объема суточной инфузионной терапии в группе пациентов с тяжелой формой ГЛПС.

При проведении корреляционного анализа зависимости получены следующие показатели:

- 0,984 — коэффициент корреляции Спирмена ( $r_s$ );
- 0,465 — критическое значение коэффициента корреляции Спирмена ( $r_s$ ) при  $n = 48$ ,  $\alpha = 0,001$ .

Таким образом, частота развития олигоанурии находится в обратной зависимости от среднего объема суточной инфузионной терапии (при  $p < 0,001$ ).

Определена зависимость развития проявлений ОПН от структуры инфузионной терапии, проводимой в токсическом периоде ГЛПС.

Поскольку полученные значения исследуемых показателей подчиняются нормальному распределению, для определения достоверности различий в развитии ОПН между группой пациентов, получавших инфузионную терапию кристаллоидами, и больных, получавших инфузионную терапию, включавшую в себя помимо кристаллоидов, гелофузин, мы использовали двусторонний вариант метода Стьюдента (табл. 2).

Как видно из произведенных расчетов, достоверные различия между проявлениями ОПН в сравниваемых группах при  $p < 0,05$  отсутствуют.

Исходя из современных представлений, ключевым звеном патогенеза шока любого происхождения является нарушение микроциркуляции [10]. Нарушение микроциркуляции потенцируется при ГЛПС специфическим вирусным пора-

Таблица 2

**Анализ достоверности различий проявления острой почечной недостаточности между 1-й и 2-й группами пациентов с тяжелой формой ГЛПС с использованием двустороннего варианта метода Стьюдента**

Статистический критерий	1-я группа	2-я группа
Выборочное среднее значение	2,153846	1,409091
Стандартное отклонение	0,674822	0,590326
Дисперсия выборки	0,455385	0,348485
Дисперсия генеральной совокупности		0,524219
Критерий Стьюдента		0,145300
Критическое значение t при $\alpha=0,05$ и $\nu=48$		2,011000

жением. Исходя из патогенетических представлений о развитии ГЛПС, можно сделать вывод, что поражение вирусом эндотелия венозного сектора системы микроциркуляции ведет к сладжу и стазу форменных элементов в пораженных участках. Последующее микротромбообразование приводит к артериальному полнокровию, а затем и к редукции кровотока в пораженных участках паренхиматозных органов. Как следует из данных, полученных Б.З.Сиротиным (1994), в токсическом периоде ГЛПС у большинства пациентов с тяжелой формой заболевания имеется относительная внутрисосудистая гиповолемия, сопровождающаяся сгущением крови, что усугубляет процесс микротромбообразования [2].

Поражение почек при ГЛПС в значительной степени определяется развитой специфической системой микроциркуляции в этом органе. Очевидно, что редукция кровотока в почках вследствие шока и вирусного поражения при ГЛПС приведет к развитию ОПН [11, 12]. Проведение достаточной по объему инфузионной терапии восстанавливает реологические свойства крови, препятствует нарастанию микротромбообразования в системе микроциркуляции почек и, таким образом, может предотвратить развитие тяжелой почечной дисфункции, проявляющейся синдромом олигоанурии. Перспектива развития ОПН при тяжелой форме ГЛПС часто приводит к необоснованному ограничению инфузионной терапии для уменьшения риска развития гиперволемии при возникновении олигоанурии [6]. Однако такое ограничение само значительно повышает этот риск.

Как видно из результатов проведенного анализа, существует сильная корреляционная связь ( $r_s=0,98$  при  $\beta=0,001$ ) между объемом инфузионной терапии, проводимой в течение токсического периода ГЛПС, и развитием ОПН на следующем этапе заболевания.

Таким образом, можно заключить, что увеличение объема инфузионной терапии, проводимой с момента госпитализации пациента, уменьшает в последующем вероятность развития олигоанурии.

Кажется очевидным, что применение реокорректоров при любой патологии в системе микро-

циркуляции может потенцировать лечебный эффект инфузионной терапии. Однако статистический анализ не выявил различий в вероятности развития олигоанурии у пациентов, получавших коллоидный плазмозаменитель и кристаллоидные инфузионные среды, и у больных, получавших инфузионную терапию только кристаллоидными растворами. Такие результаты можно объяснить, исходя из патогенеза ГЛПС. Действительно, в случае поражения сосудистой стенки при ГЛПС и нарушения ее проницаемости снижение внутрисосудистого объема в большей степени определяется выходом плазмы крови в интерстициальное параваскулярное пространство, и в меньшей — диапедезом форменных элементов крови. В такой ситуации нет необходимости повышать коллоидно-осмотическое давление в сосудистом русле, поскольку его снижение незначительно. Следовательно, инфузия кристаллоидов также эффективно будет восстанавливать внутрисосудистый объем и реологические свойства циркулирующей крови, как и инфузионная терапия, включающая в себя кристаллоидные и коллоидные инфузионные среды.

## ВЫВОДЫ

Таким образом, проведенное ретроспективное обсервационное неконтролируемое исследование зависимости частоты развития олигоанурии в олигоанурической фазе от тактики инфузионной терапии, проводимой в токсической фазе у пациентов с тяжелой формой ГЛПС позволяет сделать следующие выводы:

1. Частота развития олигоанурии в олигоанурической фазе у пациентов с тяжелой формой геморрагической лихорадки с почечным синдромом находится в обратной зависимости от объема инфузионной терапии, проводимой в фазе токсико-инфекционного шока.

2. Частота развития олигоанурии в олигоанурической фазе у пациентов с тяжелой формой геморрагической лихорадки с почечным синдромом не зависит от включения в программу инфузионной терапии, проводимой в токсической фазе заболевания, коллоидных инфузионных сред.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Рощупкин В. И., Суздальцев А.А.* Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом.— Куйбышев: Изд-во Саратовского университета, Куйбышевский филиал, 1990.— 102 с.
2. *Сиротин Б.З.* Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом.— Хабаровск, 1994.— 220 с.
3. *Butler J.C., Peters C.J.* Lessons Learned from the Hantaviruses and Other Hemorrhagic Fever Viruses // *The American Journal of the Medical Sciences.*— 1996.— Т. 311, № 1.— P. 55–59.
4. *CDC, Update: Hantavirus Disease — United States, 1993* // *MMWR.*— 1993.— Vol. 42, № 31.— P. 612–614.
5. *Фазлыева Р.М., Хунафина Д.Х., Камилов Ф.Х.* Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом в республике Башкортостан.— Уфа, 1995.— 243 с.
6. *Рабинович В.И.* Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом. Современные проблемы и пути решения // *Эфферентная терапия.*— 2002.— Т. 8, № 3.— С. 10–15.
7. *Суздальцев А.А.* Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (современные критерии оценки тяжести течения, эффективности лечения и прогноза): Автореф. дисс... д-ра мед. наук.— СПб., 1992.— 19 с.
8. *Khan A. et al.* Fatal Hantavirus Pulmonary Syndrome in an Adolescent // *Pediatrics.*— 1995.— Т. 95, № 2.— P. 276–279.
9. *Гланц С.* Медико-биологическая статистика.— М., 1999.— 489 с.
10. *Зильбер А.П.* Клиническая физиология в анестезиологии и реаниматологии.— М., 1984.— 478 с.
11. *Рабинович В.И. и др.* Клинико-морфологические аспекты патогенеза геморрагической лихорадки с почечным синдромом // *Эфферентная терапия.*— 2003.— Т. 9, № 3.— С. 12–18.
12. *Рабинович В.И. и др.* Микроциркуляторные основы патогенеза геморрагической лихорадки с почечным синдромом // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.*— 2004.— Т. 3, № 1 (9).— С. 6–12.

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

УДК 615.246:577.16.002.234

## РЕЖИМЫ ПРОВЕДЕНИЯ ПЛАЗМАФЕРЕЗА ПРИ ГЕМОЛИТИЧЕСКИХ КРИЗАХ У БОЛЬНЫХ С НАСЛЕДСТВЕННЫМ ДЕФИЦИТОМ ФЕРМЕНТА Г-6-ФД

*Д.Б.Гаджиев*

Медицинский центр «ШАФА», Баку, Азербайджан

## REGIMENS OF PLASMAPHERESIS APPLICATION DURING HEMOLYTIC CRISES IN PATIENTS WITH HEREDITARY G-6-PD DEFICIENCY

*J.B.Hajiyev*

Medical Center «Shafa», Baku, Azerbaijan

© Д.Б.Гаджиев, 2005 г.

Изучены различные режимы плазмафереза при острых гемолитических кризах у больных с наследственным дефицитом фермента Г-6-ФД. Наилучшие результаты были достигнуты при режимах с наибольшим объемом удаления плазмы — до 900–1500 мл за сеанс и  $4950 \pm 110$  мл за курс с использованием белковых растворов наряду с обычными (изотоническим раствором натрия хлорида или раствором Рингера).

The use of different regimens of plasmapheresis during acute hemolytic crises in patients with hereditary G-6-PD enzyme deficiency has been studied. The best results were noted in regimens with the largest volume of plasma removal — 900–1500 ml for a session and  $4950 \pm 110$  ml for a course of treatment with use of protein solutions alongside with routine regimens (isotonic solution of sodium chloride, Ringer's solution).

### ВВЕДЕНИЕ

Современные методы лечения гемолитических кризов основываются на удалении патологического фактора — лекарственного, инфекционного или кого-либо другого, применении гормональной и инфузионной терапии, спленэктомии, иммуносупрессивной терапии [1–4]. К трансфузиям крови обычно прибегают редко, и если они необходимы, то проводить их при остром гемолизе требуется с осторожностью, так как дополнительное введение белков и комплемента может сопровождаться развитием тяжелых посттрансфузионных осложнений с последующим усилением гемолиза, что еще больше ухудшает состояние больных [5, 6]. Применение гормональной терапии и спленэктомии обычно эффективно, а при их неэффективности проводят иммуносупрессивную терапию [1, 2]. Однако при необходимости проведения ургентной терапии, особенно при угрожающих жизни состояниях, когда наблюдаются клинические признаки острой почечной, печеночной недостаточности с последующим развитием симптомов полиорганной недостаточности, очевидно неоспоримое преимущество эфферентных методов лечения. Применение эфферентной терапии при гемоли-

тических кризах является принципиально новым подходом, позволяющим воздействовать на основные факторы патогенеза болезни.

В связи с вышеизложенным была поставлена задача исследования эффективности различных режимов плазмафереза при острых гемолитических кризах у пациентов с наследственным дефицитом фермента Г-6-ФД.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением находились 57 больных с гемолитической анемией, вызванной наследственным дефицитом фермента Г-6-ФД, в возрасте от 15 до 43 лет. У всех обследуемых была отмечена анемия (Hb  $99,4 \pm 6,9$  г/л, эр.  $2,95 \pm 0,3 \times 10^{12}$ /л, Ht  $0,29 \pm 0,03$  г/г), наблюдались ретикулоцитоз ( $17,8 \pm 3,1\%$ ), повышение концентрации непрямого билирубина ( $56,4 \pm 5,7$  мкмоль/л), отражающей состояние гемолиза. При клиническом обследовании пациентов выявлены следующие симптомы: общая слабость, температура тела выше  $37,5^\circ\text{C}$ , одышка, иктеричность слизистых оболочек, диспепсия, неврологические расстройства (головокружение, головные боли).

Базовая терапия включала в себя введение витаминов E, B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> (по 1 мг/сут) и проведение ин-

фузии растворов Рингера (400–800 мл), гемодеза (до 1000 мл), по показаниям — гемотрансфузии отмытых эритроцитов (150–300 мл).

ПА применялся в лечении больных при неэффективности или низкой эффективности базовой терапии. В зависимости от режима ПА пациенты были разделены на три группы.

В 1-ю группу (19 человек) вошли больные, которым ПА проводили малыми объемами —  $500 \pm 67,5$  мл за сеанс, за курс —  $2560 \pm 87,4$  мл. У пациентов этой группы потери белка восполняли 5–10% раствором альбумина, наряду с этим применяли и изотонический раствор натрия хлорида, раствор Рингера и др. Общий объем инфузий составил 100–125% от количества удаляемой плазмы крови.

2-ю группу составили 17 человек. ПА этим пациентам проводили аналогично больным 1-й группы, но плазмозамещение осуществляли безбелковыми растворами (изотоническим раствором натрия хлорида, раствором Рингера и др.). Общий объем вводимой жидкости также составил 100–125% от количества удаляемой плазмы крови.

В 3-ю группу вошел 21 пациент, ПА которому проводили в больших объемах (900–1500 мл за сеанс,  $4950 \pm 110$  мл за курс). Инфузию больным данной группы осуществляли белковыми растворами (альбумином), реополиглокином, раствором Рингера. Общий объем вводимой жидкости составил 110–125% от количества удаляемой плазмы крови.

Клиническую эффективность различных режимов ПА оценивали следующим образом: хороший эффект — улучшение большинства показателей на 50% и более; удовлетворительный — на 30–49%; отсутствие эффекта — менее 30%. В процессе проведения курса ПА также оценивали динамику содержания свободного гемоглобина и показателей интоксикации организма, которые отражают детоксикационную способность плазмафереза при различных режимах. Лечебный эффект ПА оценивали клинически, а контроль основных показателей гомеостаза: лабораторных показателей, содержания свободного гемоглобина, маркеров интоксикации — циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) и молекул средней молекулярной массы (МСМ) — осуществляли с помощью общепринятых методов.

Программы ведения ПА были разнообразны как по объему и количеству плазмоэкспузий, так и по подбору замещающих сред, описанных выше. В большинстве случаев ПА проводили двукратно, у некоторых пациентов при недостаточном эффекте и наличии показаний количество сеансов доводили до трех. Плазмаферез проводили прерывистым способом с поэтапной экспузией крови больного в полимерные контейнеры «Гемакон-500, 500/300» и разделением ее на плаз-

му и эритроцитную массу при помощи центрифугирования со скоростью 1200–1800 об./мин в течение 10 мин при температуре 22° С.

Оценку результатов проводили после первого сеанса и после окончания курса ПА. Для оценки различий между группами (различные режимы ПА) применялся параметрический критерий Стьюдента. При обработке результатов исследования использовался пакет статистических программ «Statistica».

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Отчетливый клинический эффект после первого сеанса ПА был получен у одного пациента 1-й группы, одного пациента 2-й группы и 7 больных 3-й группы (таблица). Удовлетворительный результат после первого сеанса был получен у 3 больных 1-й группы, 4 пациентов 2-й группы и 10 больных 3-й группы. Клинического улучшения не наступило у 15 пациентов 1-й группы, у 12 больных 2-й группы и 4 пациентов 3-й группы.

Анализ клинических симптомов после окончания курса ПА выявил наиболее благоприятные результаты у пациентов 3-й группы (хорошие результаты были получены в 80,9% случаев), несколько реже хорошие результаты установлены у пациентов 1-й группы (47,4% наблюдений), и только в 41,2% случаев хорошие результаты отмечались у пациентов 2-й группы. Удовлетворительные результаты отмечены в 1-й и 2-й группах в 31,6% и 35,3% случаев соответственно, в 3-й группе — у 9,5% больных. Не установлено клинического улучшения на период исследования у 21% больных 1-й группы, 23,5% больных 2-й группы и 9,5% пациентов 3-й группы.

Аналогичная динамика прослеживалась и в отношении изменений содержания свободного гемоглобина и маркеров интоксикации. Так, сразу после первого сеанса наилучший эффект был получен у больных 3-й группы, которым ПА проводили в интенсивном режиме. Концентрация всех трех исследуемых показателей — свободного гемоглобина, МСМ и ЦИК — после первого сеанса была наименьшей в 3-й группе. Не отмечено существенной разницы в уровне исследуемых показателей в 1-й и 2-й группах. Дальнейшее снижение показателей интоксикации и содержания свободного гемоглобина также более интенсивно происходило в 3-й группе, в которой к концу лечения они были достоверно ниже аналогичных показателей в 1-й и 2-й группах ( $p < 0,01$ ).

В данной работе была поставлена задача оценить эффективность ПА в лечении больных с наследственным дефицитом фермента Г-6-ФД при гемолитических кризах. Известно, что при этой болезни наблюдаются повышение содержания свободного гемоглобина, билирубина, ЦИК, уве-



Таблица

## Эффективность различных режимов плазмафереза у больных с наследственным дефицитом фермента Г-6-ФД

Клиническая эффективность	До лечения			После 1-й процедуры			После курса лечения		
	группы больных								
	1-я (n=19)	2-я (n=17)	3-я (n=21)	1-я (n=19)	2-я (n=17)	3-я (n=21)	1-я (n=19)	2-я (n=17)	3-я (n=21)
Хорошая, абс. число (%)	—	—	—	1 (5,5)	1 (5,9)	7 (33,3)* **	9 (47,4)	7 (41,2)	17 (80,9)* **
Удовлетворительная, абс. число (%)	—	—	—	3 (15,8)	4 (23,5)	10 (47,6)	6 (31,6)	6 (35,3)	2 (9,5)
Без эффекта, абс. число (%)	—	—	—	15 (78,9)	12 (70,6)	4 (19)* **	4 (21)	4 (23,5)	2 (9,5)
Свободный гемоглобин, мкмоль/л	11,6±1,2	11,3±1,3	11,5±1,4	8,5±0,3	8,6±0,3	5,8±0,3* **	5,7±0,4	6,2±0,3	3,8±0,3* **
Молекулы средней молекулярной массы, усл. ед.	352±15,1	349±20,1	339±17,5	143,5±13,2	146,2±16,2	107,4±5,5* **	113±18,4	133±17,4	92,4±9,5* **
Циркулирующие иммунные комплексы, ед. опт. пл.	198,4±4,5	192,4±5,2	189,7±6,1	120,2±5,1	122,6±4,6	98,6±4,3* **	105,3±4,1	97,6±3,5	66,2±3,5* **

\*  $p < 0,05 - 0,001$  по сравнению с показателями в 1-й группе; \*\*  $p < 0,05 - 0,001$  по сравнению с показателями во 2-й группе.

личение токсичности плазмы крови, а также нередко отмечается отсутствие эффекта от проводимой традиционной терапии. Возможность использования ПА у людей с наследственными гемолитическими анемиями связана с тем, что у больных с данной патологией при гемолизе применение ПА способствует купированию острого гемолитического процесса, благодаря механическому удалению из плазмы крови свободного гемоглобина, а также купированию клинических симптомов гемолиза и эндогенной интоксикации.

В доступной литературе мы не встретили работ, посвященных изучению эффективности различных режимов ПА при лечении больных с наследственным дефицитом фермента Г-6-ФД, поэтому нами была исследована клиническая эффективность плазмафереза в зависимости от объема удаляемой плазмы крови, характера и количества замещающих растворов.

Подводя итог исследованиям применения различных режимов плазмафереза, можно констатировать, что наиболее эффективным с точки зрения улучшения клинической симптоматики и лабораторных показателей, а также параметров, отражающих детоксикационную функцию организма, является метод, использованный в 3-й группе больных, т. е. обработка больших объемов крови — 900–1500 мл за сеанс

и 4950±110 мл за курс. Что касается вопроса о сравнительной эффективности ПА в 1-й и 2-й группах, то динамика клинических и лабораторных показателей была более благоприятной в 1-й группе, хотя достоверных различий между этими группами ни по одному из параметров установить не удалось. Несколько лучшие результаты получены для пациентов 1-й группы, у которых к концу лечения содержание свободного гемоглобина оказалось недостоверно ниже, чем у пациентов 2-й группы. Динамика клинико-лабораторных показателей, маркеров интоксикации и частота развития осложнений также оказались менее благоприятными во 2-й группе.

Оценивая общую эффективность изучаемых режимов ПА как отношение достигнутого эффекта к частоте развития осложнений в каждой из исследуемых групп, мы пришли к заключению, что данный показатель был наиболее благоприятным в 3-й группе и наименее благоприятным во 2-й группе больных. Исходя из этого, для пациентов с наследственным дефицитом фермента Г-6-ФД может быть рекомендовано проведение ПА в режиме больших объемов, т. е. 900–1500 мл за сеанс и 4950±110 мл за курс с использованием в качестве замещающих сред вместе с обычными (изотоническим раствором натрия хлорида, раствором Рингера) также и белковых растворов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Воробьев А.И., Бриллиант М.Д., Андреева Н.Е. и др. Терапия некоторых гемобластозов: Уч. пос.— М., 1983.— 59 с.
2. Ковалева Л.Г., Токарев Ю.Н. и др. Дифференциальная диагностика наследственных гемолитических анемий // Мат. 59-й научной сессии ЦНИИГПК.— М., 1987.— С. 98–100.

3. Мансурова Н.К. Клиника, диагностика и лечение аутоиммунных гемолитических анемий с тепловыми аутоантителами: Автореф. дис. ... канд. мед наук.— М., 1983.— 24 с.
4. Krause M., Fekr I., Gmur I. Die mikroangiopathischen hemalytischen Anemien // Schwiz. Med. Wchschr.— 1986.— № 8.— S. 1666–1674.
5. Выговская Я.И., Логинский В.Е., Мазурок А.П. и др. Лечение и диспансеризация больных гемолитическими анемиями: Метод. рекомендации.— Львов, 1976.— 19 с.
6. Mangan K.F. Stimulating red blood cell production with immuno-diluting agents // JAMA.— 1988.— Vol. 259, № 5.— P. 727–728.

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

**УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!**

На первое полугодие 2006 года подписка на журнал будет осуществляться:

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

**Справки по тел.:** (812) 445-01-61.

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



## МЕДИЦИНСКАЯ ЭКОЛОГИЯ

УДК 576.8.093.5:615.478

### СОСТОЯНИЕ СТЕРИЛИЗАЦИОННОГО ОБОРУДОВАНИЯ В СТАЦИОНАРАХ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА\*

*О.В.Емельянов*

Мариинская больница, Санкт-Петербург, Россия

### THE CONDITION OF STERILIZATION EQUIPMENT IN HOSPITALS OF ST.-PETERSBURG\*

*O. V. Yemeljanov*

Mariinskaya hospital, St.-Petersburg, Russia

© О.В.Емельянов, 2005 г.

С использованием Автоматизированной информационной системы мониторинга медицинских изделий проанализировано состояние парка стерилизационного оборудования медицинских учреждений города. Средний уровень износа составил 77%. Предложен план замены оборудования и финансовые расчеты данного проекта.

The condition of the stock of sterilization equipment in medical institutions of the city was analysed with the use of automatically controlled information system of monitoring medical products. The average wear amounted to 77%. The plan of replacement of equipment and financial calculations of the given project is proposed.

По данным Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, приведенным в Постановлении Главного государственного санитарного врача Российской Федерации № 3 от 05.10.2004 г. «О состоянии заболеваемости внутрибольничными инфекционными болезнями и мерах по их снижению», в 2003 году в Российской Федерации было зарегистрировано более 30 000 случаев внутрибольничных инфекций (ВБИ), что на 1000 больше, чем в 2002 году. В качестве причин неудовлетворительного состояния профилактики ВБИ называют, в частности, медленное внедрение стерилизующей аппаратуры нового поколения с автоматическим способом управления и высокую степень изношенности существующей аппаратуры. В связи с этим в Постановлении требуется усиление государственного санитарно-эпидемиологического надзора за лечебно-профилактическими учреждениями и более широкое применение санкций при нарушении санитарно-противоэпидемического режима; главам администраций субъектов Федерации рекомендуется предусматривать выделение ассигнований для оснащения учреждений здра-

воохранения эффективной стерилизующей аппаратурой.

Внедрение в учреждениях, подведомственных Комитету по здравоохранению Администрации Санкт-Петербурга, Автоматизированной информационной системы мониторинга медицинских изделий (АИС ММИ), разработанной ГУН ВНИИИМТ МЗ РФ по поручению Правительства РФ для создания общероссийской системы мониторинга медицинских изделий [1, 2], дает возможность количественного анализа поставленного Главным государственным санитарным врачом РФ вопроса о модернизации парка стерилизующей аппаратуры в масштабе региона.

По данным АИС ММИ, в учреждениях городской системы здравоохранения Санкт-Петербурга на начало 2005 года имеются 1653 стерилизатора разных типов 1957–2003 гг. выпуска. Средний уровень износа стерилизационного оборудования составляет более 77%. 925 из имеющихся стерилизаторов выработали нормативные сроки эксплуатации, имеют 100% износ и нуждаются в замене. Их суммарная балансовая стоимость составляет около 10,5 млн руб. Распределение стерилизаторов, имеющихся на во-

\* Статья посвящена анализу состояния парка стерилизационного медицинского оборудования в учреждениях здравоохранения Санкт-Петербурга, в том числе в стационарах экстренной медицинской помощи, и потребности в его модернизации в свете требований по профилактике внутрибольничных инфекций согласно Постановлению Главного государственного санитарного врача Российской Федерации № 3 от 5.10.2004 г.

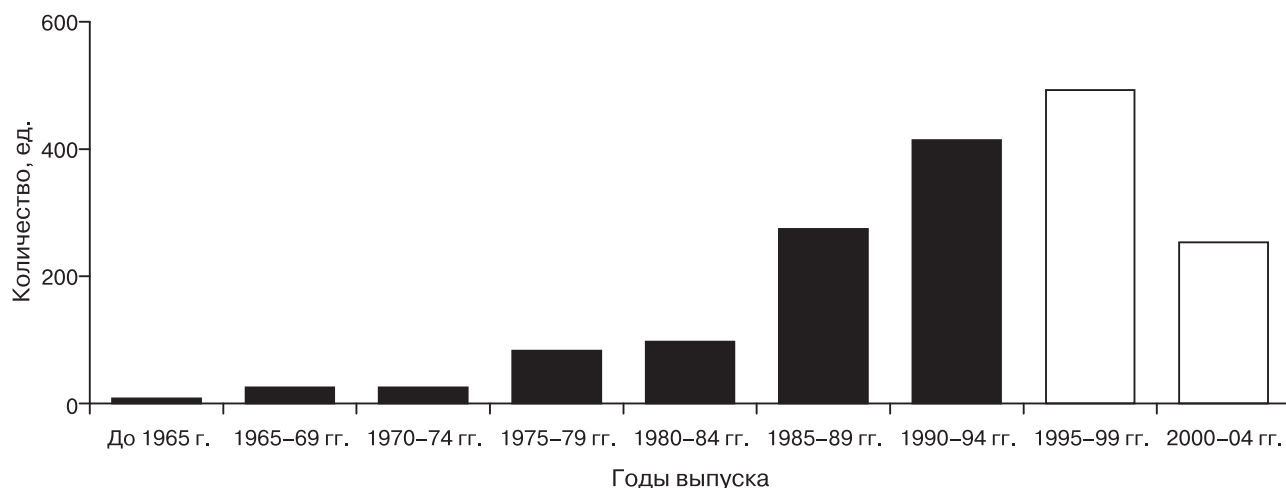


Рисунок. Распределение стерилизационного оборудования в учреждениях здравоохранения Санкт-Петербурга по годам выпуска (по данным АИС ММИ на I квартал 2005 г.).

□ Оборудование, эксплуатируемое в пределах нормативного срока эксплуатации (10 лет) (45% от общего количества)

■ Оборудование с выработанным нормативным сроком эксплуатации (55% от общего количества)

оружии городской системы здравоохранения, по годам выпуска представлено на рисунке.

Количество стерилизаторов, обеспечивающих работу многопрофильных стационаров, участвующих в оказании экстренной медицинской помощи, — 607. Средний уровень износа — 75,5%. Выработали нормативные сроки эксплуатации и имеют 100% износ 317 стерилизаторов с суммарной балансовой стоимостью 5,2 млн руб.

В таблице приведены данные о количественных и стоимостных характеристиках паровых и суховоздушных стерилизаторов отечественного производства, наиболее широко используемых в учреждениях здравоохранения Санкт-Петербурга.

Выполнение требований Главного государственного санитарного врача РФ по усилению надзора и применению санкций в отношении оборудования эквивалентно выполнению требования о выводе из эксплуатации всех имеющихся в учреждениях здравоохранения стерилизаторов, выработавших нормативные сроки эксплуатации. Это связано с тем, что стерилизационное оборудование относится к видам медицинского оборудования, содержащим «факторы опасности» — высокую температуру, давление и т. д.

Как видно из приведенных данных, в учреждениях системы здравоохранения Санкт-Петербурга имеются 925 таких стерилизаторов (около 55% от общего количества), в том числе в стаци-

Таблица  
Основные виды паровых и суховоздушных стерилизаторов отечественного производства с объемом рабочей камеры от 40 л

Тип стерилизатора	Количество аппаратов данного типа	В том числе со 100% износом (вып. до 1995 г.)	Средняя балансовая стоимость аппарата со 100% износом, тыс. руб.	Общая балансовая стоимость аппарата со 100% износом, тыс. руб.	Современные модели стерилизаторов данного типа с автоматическим управлением	Стоимость по прайс-листу предприятия-изготовителя на II кв. 2005 г., тыс. руб.	Общая стоимость стерилизаторов данного типа для замены аппаратов со 100% износом, тыс. руб.
ГП-40	291	144	6,4	921,6	ГП-40 МО	13,7	1972,8
ГП-80	103	52	7,8	405,6	ГП-80 МО	15,0	780
ВК-75	334	164	16,3	2673,2	ВП-01-75	72,0	11808
ГК-100	236	148	17,8	2637,7	ГК-100-4	210,5	31154
ГП-400	20	10	41,6	416	ГП-400-1	340,0	3400
ГПД-400	7	7	36,9	258,3	ГПД-400-2	597,0	4179
ГП-560	4	4	54,8	219,2	ГП-560-2	636,0	2544
ГПД-560	9	5	63,7	318,5	ГПД-560-2	647,0	3235
Итого	1004	534	—	7850,1	—	—	59072,8

онарах экстренной помощи — 317 стерилизаторов (45% от общего количества). Их остановка эквивалентна прекращению работы большинства медицинских учреждений, невозможной без обеспечения стерильными инструментами и материалами. Согласно Распоряжению, требуется их замена на новые виды стерилизаторов с автоматическим управлением.

Объем средств, необходимых для замены, может быть рассчитан по данным о наиболее широко распространенных в учреждениях стерилизаторах отечественного производства, приведенным в таблице. Общее количество отечественных стерилизаторов 8 основных типов (2 суховоздушных и 6 паровых) — 1004 шт. (более 60% от бошего количества имеющихся стерилизаторов). Из них полностью выработали нормативный срок и подлежат замене 534 аппарата с общей балансовой стоимостью 7 850 000 руб. Общая рыночная стоимость того же количества современных стерилизаторов отечественного производства с автоматическим управлением по прайс-листам предприятий-изготовителей составляет 59 073 000 руб., что в 7,53 раза превышает учетную балансовую стоимость. Такое превышение рыночной стоимости над балансовой связано как с процессами инфляции [3], так и с усложнением, а следова-

тельно удорожанием оборудования ввиду наложения требований его автоматизации и повышения степени безопасности.

Считая, что указанные процессы в той же мере относятся и к другим видам стерилизаторов, можно оценить общий объем средств, необходимый для замены всех 925 изношенных аппаратов, применив полученный выше коэффициент 7,53 к их суммарной балансовой стоимости, составляющей около 10,5 млн руб. Эти расчеты дают стоимость около 79 млн руб. Учитывая, что расчеты строились на данных прайс-листов заводов-изготовителей и в них не включены затраты на доставку и монтаж оборудования, составляющие не менее 10–15% его стоимости, получаем, что объем средств, необходимый для выполнения требований Главного санитарного врача в части обновления и модернизации стерилизационного оборудования в системе здравоохранения Санкт-Петербурга, составляет около 90 млн руб. Объем средств, требуемых для замены изношенного стерилизационного оборудования в стационарах экстренной помощи, составит около 45 млн руб. Необходимо подчеркнуть, что указанные цифры следует считать минимальными, так как они рассчитаны исходя из минимальных цен на соответствующие виды оборудования отечественного производства.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Леонов Б.И. и др.* // Общероссийская система мониторинга медицинских изделий в ЛПУ. Информационная основа концепции реализации современных медицинских технологий // Медтехника и медизделия.— 2003.— № 3 (14).
2. *Козлова О.Л., Кудрявцев Ю.С.* Первый этап внедрения в учреждения здравоохранения Санкт-Петербурга автоматизированной информационной системы мониторинга медицинских изделий // Медицинская картотека.— 2003.— № 10.— С. 6–8.
3. *Емельянов О.В., Козлова О.Л., Кудрявцев Ю.С.* Оценка минимальной стоимости переоснащения больницы с использованием данных автоматизированной информационной системы мониторинга медицинских изделий // Экономика здравоохранения.— 2004.— № 5–6.— С. 31–37.

Поступила в редакцию 28.09.2005 г.  
Рецензент *А.П. Щербо*.

## ОТДЕЛ КЛИНИЧЕСКОЙ ОРДИНАТУРЫ И ИНТЕРНАТУРЫ

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ (СПБМАПО) — старейшее учебное заведение страны, осуществляющее последипломную подготовку врачей по всем специальностям.

Высокая квалификация преподавателей, современные клинические базы и медицинские технологии позволяют готовить хороших специалистов для практического здравоохранения, научно-исследовательских институтов и вузов.

Прием осуществляется на контрактной (платной) основе в течение года. Форма оплаты гибкая.

**ПРИЕМ В ИНТЕРНАТУРУ (СРОК ОБУЧЕНИЯ — 1 год) ОСУЩЕСТВЛЯЕТСЯ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:**

акушерство и гинекология, бактериология, гигиена, инфекционные болезни, клиническая лабораторная диагностика, отоларингология, профпатология, патологическая анатомия, педиатрия, психиатрия, рентгенология, стоматология, судебно-медицинская экспертиза, терапия, травматология и ортопедия, фтизиатрия, хирургия (детская, взрослая), эпидемиология, организация и экономика фармации, технология лекарств, фармацевтическая химия и фармакология.

**ПРИЕМ В КЛИНИЧЕСКУЮ ОРДИНАТУРУ (СРОК ОБУЧЕНИЯ от 2 лет) ОСУЩЕСТВЛЯЕТСЯ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:**

**Лечебного профиля** — анестезиология и реаниматология, аллергология и иммунология, акушерство и гинекология, гастроэнтерология, генетика, гериатрия, дерматовенерология, диетология, диабетология, инфекционные болезни, кардиология, клиническая лабораторная диагностика, клиническая микология, клиническая фармакология, лечебная физкультура и спорт, мануальная терапия, медицинская косметология, неврология (взрослая, детская), психиатрия-наркология, неонатология, нейрохирургия (взрослая, детская), нефрология, офтальмология, отоларингология, общая врачебная практика (семейная медицина), онкология, профпатология, пульмонология, патологическая анатомия, пластическая хирургия, педиатрия, психиатрия, психотерапия, радиология, рентгенология, рефлексотерапия, сексология, сердечно-сосудистая хирургия, скорая медицинская помощь, социальная гигиена и организация здравоохранения, судебно-медицинская экспертиза, сурдология-отоларингология, терапия, токсикология, торакальная хирургия, травматология и ортопедия, ультразвуковая диагностика, урология, физиотерапия, функциональная диагностика, фтизиатрия, хирургия (детская, взрослая), челюстно-лицевая хирургия, эндокринология, эндоскопия.

**Стоматологического профиля** — стоматология (общая), терапевтическая (взрослая, детская), ортопедическая, хирургическая, ортодонтия.

**Медико-профилактического профиля** — гигиена труда, гигиена питания, коммунальная гигиена, радиационная гигиена, эпидемиология, бактериология, социальная гигиена и организация госсанэпидслужбы.

**Фармацевтического профиля** — управление и экономика фармации, фармацевтические технологии, фармацевтическая химия и фармакогнозия.

Успешная учеба открывает возможности продолжения Вашего образования в аспирантуре, стажировки за рубежом, соискательства ученой степени кандидата медицинских наук.

Отдел клинической ординатуры и интернатуры: тел.: (812) 579-25-79.

Отдел аспирантуры и докторантуры: тел.: (812) 275-19-29.

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

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

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

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

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

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

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

### В 2006 г. кафедра приглашает врачей на следующие виды обучения

Наименование циклов	Контингент слушателей	Время проведения
Нефрология (первичная специализация — подготовка и прием экзамена на сертификат нефролога)	Врачи лечебного профиля — нефрологи, терапевты, педиатры, врачи отделений диализа, анестезиологи-реаниматологи	16.01–24.03 18.09–30.11 (3,5 мес.)
Клиническая нефрология и диализ (подготовка и прием экзамена на подтверждение сертификата специалиста)	Нефрологи и врачи отделений диализа	16.01–27.02 18.09–28.10 (2 мес.)
Интенсивная терапия и диализ (подготовка и прием экзамена на подтверждение сертификата специалиста)	Врачи отделений диализа и эфферентной терапии	16.01–27.02 18.09–28.10 (2 мес.)
Терапия и клиническая нефрология	Нефрологи и терапевты	16.01–27.02 18.09–28.10 (2 мес.)
Клиническая нефрология, диализ и эфферентная терапия (с участием в XIV Санкт-Петербургском нефрологическом семинаре)	Преподаватели медицинских ВУЗов	29.05–19.06 (1 мес.)
Сестринское дело — диализная и эфферентная терапия (подготовка и прием экзамена на сертификат специалиста)	Медицинские сестры отделений гемодиализа и перитонеального диализа и эфферентной терапии	03.04–22.04 (1 мес.)
Эфферентная терапия	Врачи отделений гемодиализа и эфферентной терапии, нефрологи, анестезиологи-реаниматологи, хирурги, токсикологи	13.03–01.04 29.05–19.06 13.11–02.12
Вторичные нефропатии	Нефрологи, терапевты, ревматологи, эндокринологи, врачи женских консультаций и родильных домов	13.11–02.12
Амбулаторная нефрология	Врачи Ленинградской области	03.04–22.04

### Ждем Ваши заявки и предложения!

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

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

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

Зав. кафедрой — профессор Гуревич Константин Яковлевич.

Зав. учебной частью — доцент Кулаева Наталья Николаевна.

### Правила оформления статей

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

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

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

Объем статьи не должен превышать:

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

Статья должна иметь следующие разделы.

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

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

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

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

**Таблицы.** Каждая таблица должна иметь номер и название.

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

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

Примеры:

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

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

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

Мы рады всем Вашим статьям, представленным в наш журнал!

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

Оригинал-макет подготовлен ООО «ПринтЛайн».

Подписано в печать 01.12.05 г. Формат 60×90 <sup>1</sup>/<sub>8</sub>. Бумага офсетная. Гарнитура Newton. Печать офсетная. Усл. печ. л. 9,75. Тираж 1000 экз.

Цена договорная.

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

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