

**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.

Эфферентная Терапия

ТОМ 12
2006 **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

ГЕМОСОРБЕНТЫ ДЛЯ УДАЛЕНИЯ АТЕРОГЕННЫХ ЛИПОПРОТЕИДОВ (<i>in vitro</i> сравнение) <i>Е.В.Алтынова, О.И.Афанасьева, А.Г.Болдырев, И.Л.Потокин, А.А.Соколов, М.И.Афанасьева, С.Н.Покровский</i>	3	ADSORBENTS FOR LDL APHERESIS FOR BLOOD PERFUSIONS(<i>in vitro</i> comparison)3 <i>E.V.Altynova, O.I.Afanasieva, A.G.Boldyrev, I.L.Potokin, A.A.Sokolov, M.I.Afanasieva, S.N.Pokrovsky</i>
ИММУНОГЕМОСОРБЕНТЫ ДЛЯ ПЕРФУЗИИ ЦЕЛЬНОЙ КРОВИ (СИНТЕЗ И ХАРАКТЕРИСТИКА) <i>О.И.Афанасьева, Е.В.Алтынова, Ю.В.Кузнецова, А.Г.Болдырев, А.А.Соколов, И.Л.Потокин, И.Ю.Адамова, С.Н.Покровский</i>	15	SYNTHESIS AND CHARACTERISTIC OF IMMUNOSORBENTS FOR PROCEDURES OF THERAPEUTIC APHERESIS FOR WHOLE BLOOD PERFUSIONS <i>O.I.Afanasieva, E.V.Altynova, Yu.V.Kuznetsova, A.G.Boldyrev, A.A.Sokolov, I.L.Potokin, I.Yu.Adamova, S.N.Pokrovsky</i>
ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ПРООКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ И ВАЗОАКТИВНОГО СТАТУСА ОРГАНИЗМА ПРИ РАЗВИТИИ И ЛЕЧЕНИИ ИШЕМИИ — РЕПЕРФУЗИИ КОНЕЧНОСТИ С ПРИМЕНЕНИЕМ МОДИФИЦИРОВАННЫХ НАТРИЯ ГИПОХЛОРИТОМ УГЛЕРОДНЫХ ГЕМОСОРБЕНТОВ <i>В.И.Сергиенко, Х.И.-Х.М.Лайпанов, Э.А.Петросян, В.И.Оноприев</i>	21	EVALUATION OF PRO-OXIDATION SYSTEMS AND VASOACTIVE STATUS IN DEVELOPMENT AND TREATMENT OF LOW EXTREMITY ISCHEMIA — REPERFUSION INJURY BY MEANS OF CARBON-BASED HEMOSORBENTS MODIFIED BY SODIUM HYPOCHLORITE <i>V.I.Sergienko, Kh.I.-Kh.M.Laipanov, E.A.Petrosian, V.I.Onopriev</i>
ВЛИЯНИЕ ОЗОНОТЕРАПИИ НА МИКРОФЛОРУ МОЧИ, ИММУНОГРАММУ И МИКРОЦИРКУЛЯЦИЮ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ ПИЕЛОНЕФРИТОМ <i>А.И.Неймарк, А.В.Симашикевич, Н.В.Куклина</i>	26	THE INFLUENCE OF OZONOTHERAPY ON THE MICROFLORA OF URINE, IMMUNOGRAMMA AND MICROCIRCULATION IN KIDNEYS OF SICK PERSONS WITH ACUTE PIELONEPHRITIS <i>A.I.Neimark, A.V.Simashkevich, N.V.Kuklina</i>
ПОВЫШЕНИЕ ХИТОЗАНОМ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ОРГАНИЗМА ПРИ ИНТОКСИКАЦИИ ЛИПОПОЛИСАХАРИДОМ <i>E.coli</i> <i>Э.И.Хасина, М.Н.Сгребнева, В.Н.Давыдова, И.М.Ермак</i>	32	NON-SPECIFIC IMMUNE RESISTANCE IS INCREASED BY CHITOSAN IN <i>E.coli</i> LIPOPOLYSACCHARIDE INTOXICATION <i>E.I.Khasina, M.N.Sgrebneva, V.N.Davydova, I.M.Ermak</i>
АНАЛИЗ ЭФФЕРЕНТНЫХ СВОЙСТВ ЦЕРУЛОПЛАЗМИНА И АЛЬФА-1-КИСЛОГО ГЛИКОПРОТЕИНА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ПЕРИТОНИТЕ <i>М.В.Осиков, Л.В.Кривохижина, А.В.Мальцев</i>	36	EVALUATION OF EFFERENT PROPERTIES OF ALPHA-1-ACID GLYCOPROTEIN AND CERULOPLASMIN IN EXPERIMENTAL PERITONITIS <i>M.V.Osikov, L.V.Krivohizhina, A.V.Malcev</i>
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НИЗКОЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ЖЕНЩИН С ЦЕРВИКАЛЬНОЙ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ НЕОПЛАЗИЕЙ <i>Н.А.Михайлова, В.Т.Долгих, Т.В.Трещева, С.Б.Глатко, Т.И.Долгих</i>	40	LOW-ENERGY LASER EMISSION APPLICATION IN COMPLEX TREATMENT OF WOMEN WITH CERVICAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASMA <i>N.A.Mikhaylova, V.T.Dolgikh, T.V.Trescheva, S.B.Glatko, T.I.Dolgikh</i>
ВЛИЯНИЕ АЛЬГИНАТА КАЛЬЦИЯ И ПЕКТИНА НА УРОВЕНЬ МАКРО- И МИКРОЭЛЕМЕНТОВ <i>О.В.Савченко</i>	45	INFLUENCE OF CALCIUM ALGINATE AND PECTIN ON THE LEVELS OF MACRO- AND MICRO-ELEMENTS <i>O.V.Savchenko</i>
ПРИМЕНЕНИЕ ДАЛАРГИНА, РЕФОРТАНА И МЕСТНОГО ТРАНСМЕМБРАННОГО РАНЕВОГО ДИАЛИЗА В КОМПЛЕКСНОЙ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ ОТРАВЛЕНИЕМ УКСУСНОЙ КИСЛОТОЙ <i>С.В.Гребенников, Е.А.Попова, А.А.Попов</i>	49	APPLICATION OF DALARGIN, REFORTAN AND LOCAL TRANSMEMBRANE WOUND DIALYSIS IN COMPLEX INTENSIVE THERAPY OF PATIENTS WITH ACUTE POISONING WITH THE ACETIC ACID <i>S.V.Grebennikov, E.A.Popova, A.A.Popov</i>
ВЛИЯНИЕ МЕТОДА ГЕМОМАГНИТОТЕРАПИИ НА СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У СПОРТСМЕНОВ С РАЗНЫМ УРОВНЕМ КВАЛИФИКАЦИИ <i>Н.Г.Кручинский, Д.К.Зубовский, В.С.Улащик, Н.В.Акулич</i>	56	INFLUENCE OF HEMOMAGNITOTHERAPY ON HEMOSTASIS IN SPORTSMEN OF DIFFERENT QUALIFICATION <i>N.G.Kruchinskiy, D.K.Zubovskiy, V.S.Ulaschik, N.V.Akulich</i>
ПАТТЕРНЫ ЛЕГОЧНОЙ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ У БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА <i>В.Е.Бодров, А.И.Тюкавин</i>	62	PATTERNS OF PULMONARY MICROCIRCULATION IN PATIENTS WITH ISCHAEMIC HEART DISEASE <i>V.E.Bodrov, A.I.Tukavin</i>
ВЛИЯНИЕ ВИБРАЦИОННЫХ УПРАЖНЕНИЙ НА СОСТОЯНИЕ ЛИМФОИДНОГО ЗВЕНА ИММУНИТЕТА У СПОРТСМЕНОВ <i>В.А.Остапенко, А.А.Михеев, Н.А.Ивко</i>	71	INFLUENCES OF VIBRATION EXERCISES ON THE STATE OF IMMUNITY LYMPHOID LINK IN SPORTSMEN <i>V.A.Ostapenko, A.A.Mikheev, N.A.Ivko</i>
СОДЕРЖАНИЕ ЖУРНАЛА «ЭФФЕРЕНТНАЯ ТЕРАПИЯ» 2006, № 1—4	76	СОДЕРЖАНИЕ ЖУРНАЛА «ЭФФЕРЕНТНАЯ ТЕРАПИЯ» 2006, № 1—4

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

Тел.: (812) 444-01-59, факс: (812) 273-00-39

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

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК 54-414:612.1:577.112.856

ГЕМОСОРБЕНТЫ ДЛЯ УДАЛЕНИЯ АТЕРОГЕННЫХ ЛИПОПРОТЕИДОВ (in vitro сравнение)

Е.В.Алтынова, О.И.Афанасьева, А.Г.Болдырев, И.Л.Потокин*, А.А.Соколов**, М.И.Афанасьева,
С.Н.Покровский*

НИИ Экспериментальной кардиологии РК НПК МЗ РФ, Москва, *Гос НИИ ОЧБ,
Санкт-Петербург, **Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования,
Санкт-Петербург

ADSORBENTS FOR LDL APHERESIS FOR BLOOD PERFUSIONS (in vitro comparison)

E.V.Altynova, O.I.Afanasieva, A.G.Boldyrev, I.L.Potokin*, A.A.Sokolov**, M.I.Afanasieva,
S.N.Pokrovsky*

Research Institute for Experimental Cardiology RC RPC MHS RF, Moscow,

*State Research Institute for High Pure Biopreparations, St.Petersburg,

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

© Коллектив авторов, 2006 г.

Проведен сравнительный анализ in vitro шести гемосорбентов для ЛНП-афереза, гемосорбента «Тетра», плазмосорбентов для ЛНП-афереза «ЛНП Липопак»[®] и «Лп(а) Липопак»[®]. Изучен фракционно-дисперсный состав и морфология гранул, оценены сорбционные свойства сорбентов в отношении холестерина и липопротеидов, а также специфичность связывания липопротеидов низкой плотности. Лучший фракционно-дисперсный состав был у гемосорбента «ЛНП-300» (Россия), лучшая морфология у гемосорбентов на основе целлюлозных матриц «СФ ЛПМ», «ЛНП 300» (Россия) и «Liposorber D»[®] (Япония). Наибольшей сорбционной емкостью по отношению к ОХС и апоВ₁₀₀-содержащим липопротеидам обладали гемосорбенты «СФ ЛПМ», (Россия), «ЛНП-45» (Япония) и плазмоиммуносорбент «ЛНП Липопак»[®] (Россия). Снижение концентрации Лп(а) после сорбции для всех сорбентов не превышало 35% кроме специально разработанного для удаления Лп(а) специфического плазмоиммуносорбента «Лп(а) Липопак»[®] (Россия) (более 80%). Наибольшей специфичностью сорбции обладали плазмоиммуносорбент «ЛНП Липопак»[®] (Россия) и гемосорбенты «ЛПМ-300», (Россия) и «ЛНП-45» (Япония). Углеродные гемосорбенты «Тетра» имели наихудшие показатели среди всех исследованных сорбентов. Они не пригодны для использования в процедурах ЛНП-афереза, т. к. не только не являются селективными, но и неэффективны. Для достижения необходимого эффекта при их использовании необходимо около 2,5 л сорбента. Существующие на сегодняшний день коммерчески доступные гемосорбенты не обладают значительным преимуществом перед плазмосорбентами, ввиду недостаточной сорбционной емкости, низкой специфичности или наличия мелких частиц. В то же время разрабатываемые прототипы по этим параметрам приближаются к плазмосорбентам, сохраняя в качестве преимущества возможность перфузии цельной крови. Применение селективных гемосорбентов в настоящее время не решает основного вопроса, связанного с высокой стоимостью проведения процедур ЛНП-афереза. Наиболее перспективным направлением решения данной проблемы является создание достаточно дешевого гемосорбента на основе гемосовместимого носителя и синтетического лиганда, обладающего приемлемой специфичностью, который бы мог регенерироваться в процессе одной процедуры.

We have conducted a comparative analysis in vitro of 6 hemosorbents for LDL-apheresis, carbon hemosorbent «Tetra», and sorbents for lipids apheresis «LDL Lipopak»[®] and «Lp(a) Lipopak»[®]. We studied the fractional-dispersed composition and morphology of beads. The binding capacity and specificity of sorbents by cholesterol and different subclasses of lipoproteins were evaluated. The best fractional-dispersed composition was «LDL-300» (Russia) hemosorbent, the best morphology was in

hemosorbents with cellulose beads such as «SF LPM», «LDL 300» (Russia) and «Liposorber D» (Japan). The maximal TC and apoB₁₀₀-binding capacity is found in «SF LPM» hemosorbent (Russia), «LDL-45» (Japan) and «LDL Lipopak»[®] immunosorbent for plasma perfusion (Russia). A reduction in the concentration of Lp(a) after adsorption for all of the sorbents did not exceed 35% except for high specificity sorbent for Lp(a) removal — «Lp(a) Lipopak» (Russia) (more than 80%). The highest specificity of adsorption was demonstrated by «LDL Lipopak»[®] (Russia) and hemosorbent «LDL-300» (Russia) and «LDL-45» (Japan). Carbon hemosorbent «Tetra» had the worst results among all the investigated sorbents. It is not suitable for LDL-apheresis procedures, since it is not selective and ineffective (2,5 l of carbon sorbent are necessary for effective TC removal). Commercially available hemosorbents do not have significant advantage over plasmasorbents, because of insufficient binding capacity, low specificity or the presence of small particles. At the same time, hemosorbent prototypes have the same parameters as plasmasorbents, having the advantage of possibility of blood perfusing. The use of selective hemosorbents does not solve the problem of the high cost of LDL-apheresis procedures. The best way to solve that problem is to create a sufficiently cheap hemosorbent on the basis of the hemocompatible matrix and synthetic ligand of an acceptable specificity which could be regenerated in the course of one procedure.

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают ведущее место среди причин смертности населения России. В основе их возникновения и прогрессирования в доминирующем числе случаев лежит атеросклероз. Главным фактором риска развития атеросклероза, по мнению подавляющего большинства исследователей, является нарушение метаболизма липидов, приводящее к накоплению в организме холестерина. Раннее развитие атеросклероза и наиболее тяжелые клинические проявления свойственны пациентам с наследственными нарушениями, в частности с семейной гиперхолестеринемией (СГХ). При гомозиготных формах СГХ атеросклероз развивается уже в детстве, и больные при отсутствии лечения умирают от ССЗ в возрасте около 15 лет. При гетерозиготных формах СГХ первые клинические проявления атеросклероза появляются, как правило, после 30 лет. Практически все пациенты с гомозиготными и около 20% пациентов с гетерозиготными формами СГХ резистентны к максимальной гиполлипидемической лекарственной терапии.

Единственным способом эффективного снижения уровня холестерина (ХС) у таких больных являются методы терапевтического афереза (ТА), получившие в этом случае название ЛНП-аферез (селективное удаление липопротеидов низкой плотности). Наибольшей эффективностью и селективностью обладают сорбционные технологии ЛНП-афереза, в основе которых лежат принципы жидкостной хроматографии: ионообменной или аффинной.

Первое сообщение об использовании для ЛНП-афереза аффинного сорбента с иммобилизованным гепарином появилось в 1976 году [1]. В 80-х годах XX века для этих целей были созданы специфические иммуносорбенты [2, 3] и сорбент на основе декстрансульфата [4]. Такие сор-

бенты позволяли с высокой эффективностью удалять атерогенные липопротеиды, что приводило не только к стабилизации, но и регрессии атеросклеротического процесса, что до сих пор практически недостижимо другими способами.

Один из основных недостатков данных сорбентов — низкая гемосовместимость. В связи с этим обязательным элементом перфузионной процедуры является плазмаферез (предварительное разделение крови на клетки и плазму), что требует дополнительного аппаратного обеспечения и использования дорогостоящих расходных материалов.

Поэтому следующим этапом развития сорбционных технологий для ЛНП-афереза было создание сорбентов, пригодных для перфузии цельной крови. Единственная на сегодняшний день коммерчески доступная система для гемосорбции — «DALI»[®] (Direct Adsorption of Lipoproteins), выпускаемая немецкой фирмой «Fresenius», имеет ряд существенных недостатков, о которых будет сказано ниже.

В качестве конкурентного продукта для гемоперфузии японской фирмой «Канека» в последнее время были разработаны колонки «Liposorber DL 75»[®], которые в настоящее время проходят клинические испытания. Совсем недавно появились данные о создании нового адсорбента для перфузии цельной крови, специфически связывающего атерогенные липопротеиды, разработанного «Lipocollect»[®]. В Санкт-Петербурге ведется подготовка клинических испытаний отечественного гемосорбента для удаления холестерина и атерогенных липопротеидов на основе гемосовместимой матрицы и синтетического лиганда.

Таким образом, разработкой и созданием гемосорбентов для ЛНП-афереза, а также матриц пригодных для перфузии цельной крови продолжают заниматься ученые, как за рубежом, так и в нашей стране [5, 6].

На протяжении последних нескольких лет были предприняты попытки сравнительного анализа различных систем [7–10] для ЛНП-афереза с использованием данных, полученных в процессе их клинического применения. Однако единственная рассматриваемая в таких работах система для перфузии цельной крови это «DALI»®. В то же время интересным представляется сравнение максимально широкого спектра имеющихся на сегодняшний день сорбентов для удаления ЛНП из цельной крови. Получение достоверных данных по сравнению гемосорбентов в опытах *in vitro* с унифицированными условиями постановки экспериментов позволит объективно сравнить все существующие системы. Мы надеемся, что полученные результаты наглядно продемонстрируют достоинства и недостатки существующих материалов, определят основные направления для дальнейшей работы, а также помогут оценить перспективность развития данного направления в целом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для сравнения были использованы образцы сорбентов, являющихся активной фазой колонок для ЛНП-афереза, как коммерчески доступных, так и прототипов, находящихся на различных стадиях испытаний (табл. 1).

Кроме селективных сорбентов в исследовании были включены образцы одних из наиболее эффективных углеродных гемосорбентов — углеродные сорбенты модифицированные тет-

рафторэтиленом (ТФЭ), разработанные и выпускаемые НПФ «Тетра» (Черноголовка). Поводом для этого послужили данные публикаций [11], в которых говорится об их способности связывать холестерин и возможном применении в клинике для лечения больных с гиперхолестеринемией. В качестве сорбентов сравнения были выбраны плазмоиммуносорбенты «ЛНП Липопак»® (сорбция ЛНП) и «Лп(а) Липопак»® (сорбция липопропротеида (а) [Лп(а)], выпускаемые НПФ «ПОКАРД» (Россия) и уже много лет применяющийся в клинической практике.

В ходе работы с помощью световой микроскопии изучали внешние параметры сорбентов: форму гранул, их распределение по размеру, максимальный, средний и минимальный размер частиц. Микроскопию проводили на предметном стекле с использованием покровного стекла без предварительной обработки образцов сорбентов, при 200-кратном увеличении с использованием светового микроскопа «Carlzeiss Jena», снабженного цветной CCD камерой «Mintron».

С помощью электронной микроскопии изучали поверхность и внутреннюю структуру гранул сорбентов. Электронно-микроскопическое исследование структуры сорбентов выполняли в 2 вариантах.

Исследование поверхности и сколов гранул сорбентов проводили на сканирующем электронном микроскопе JSM-35С. При этом образцы лиофильно высушивали и раскалывали (получение сколов) при температуре жидкого азота, за-

Таблица 1

Сорбенты для ЛНП-афереза, пригодные для перфузии цельной крови

Название сорбента, производитель (разработчик)	Матрица	Лиганд	Статус
«DALI»в, «Fresenius», Германия	Полиакриламидные гранулы	Полиакриловая кислота	Используется в клинике
«Liposorber D»®, «Kaneka», Япония	Целлюлозные гранулы	Декстран сульфат	Стадия клинических испытаний
«ЛНП-45» «TOSOH», Япония	Полиакриламидные гранулы ?	Полиакрилат ?	Стадия разработки
«Lipocollect» University of Erlangen-Nuremberg, Германия	Гранулы из пористого стекла	Полианион	Начало ограниченных клинических испытаний
«ЛНП-300» ГосНИИ ОЧБ, Санкт-Петербург, РК НПК, Москва, Россия	Целлюлозные гранулы	ПкАт к ЛНП	Стадия разработки
«СФ ЛПМ» ГосНИИ ОЧБ Санкт-Петербург, Россия	Целлюлозные гранулы	Синтетический лиганд	Подготовка ограниченных клинических испытаний
Угольный сорбент НПФ «Тетра», Россия	Углеродные гранулы, модифицированные ТФЭ	Нет	Стадия ограниченных клинических испытаний

? — полная информация отсутствует.

тем проводили металлизацию образцов в вакууме напылением золота с толщиной покрытия примерно 50 Å. Увеличение составляло 1 : 10 000.

На трансмиссионном электронном микроскопе JEM-100С изучали ультратонкие срезы сорбентов. Для этого гранулы сорбента обезживали спиртом восходящей концентрации, пропитывали смолой аралдит, проводили полимеризацию смолы в термостате при 60° С. После полимеризации смолы на ультратоме изготавливали ультратонкие срезы толщиной 500 Å, которые и подвергали микроскопии. Увеличение составляло 1 : 10 000 и 1 : 40 000.

Сорбционные свойства тестируемых сорбентов оценивали с помощью аффинной хроматографии плазмы крови человека. Для чего 10 мл плазмы крови больных с СГХ, полученной в ходе лечебного плазмафереза, с концентрацией общего холестерина (ОХС) 420 ± 17 мг/дл ($10,9 \pm 0,4$ ммоль/л), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛВП) — 24 ± 3 мг/дл ($0,6 \pm 0,1$ ммоль/л), Лп(а) — 80 ± 10 мг/дл, апоВ₁₀₀ (апоВ₁₀₀) — 220 ± 13 мг/дл, пропускали через стеклянную колонку с фильтром, содержащую 1 мл тестируемого сорбента со скоростью 0,5 мл/мин. Плазму крови после аффинной хроматографии собирали, исследовали динамику уровня ОХС, ХС-ЛВП (реактивы фирмы «Boehringer», Германия), апоВ₁₀₀ (методом иммунотурбидиметрии), Лп(а) (методом твердофазного иммуноферментного анализа — ИФА) до и после проведения хроматографии [12].

Для оценки эффективности связывания липопротеидов (ЛНП, Лп(а), ЛВП) сорбентом рассчитывали сорбционную емкость сорбента (в мг/мл сорбента), а также коэффициент распределения. Элюцию связавшихся компонентов проводили 0,6 М раствором NaCl или 0,2 М глициновым буфером (рН 2,5), в зависимости от характера взаимодействия ЛНП с сорбентом. В элюатах тестировали содержание общего белка, ОХС, апоВ₁₀₀ и Лп(а).

Для оценки специфичности сорбентов исследовали белковый состав элюатов методом вертикального электрофореза в полиакриламидном геле (ПААГ), приготовленном по методике Swaney [13] в модификации Irwin [14] в денатурирующих условиях. Для тестирования элюатов использовали гель с линейным градиентом ПААГ от 3% до 7%; концентрирующий гель имел 3% концентрацию акриламида.

Дополнительно рассчитывали количество сорбента, необходимое для проведения эффективной процедуры (целевой уровень ХС-ЛНП после процедуры 50 мг/дл — 1,3 ммоль/л) теоретическому больному с исходным уровнем ХСЛНП 350 мг/дл ($9,1$ ммоль/л) и объемом циркулирующей плазмы крови 3,5 л.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнение гемосорбентов, разработанных для удаления ЛНП из цельной крови, было начато с проведения микроскопического исследования матриц, поскольку именно размер и форма гранул матрицы во многом определяют эффективность и безопасность самого сорбента. При световой микроскопии было обнаружено, что все исследованные сорбенты, кроме модифицированных уголей «Тетра», имели гранулы правильной сферической формы (рис. 1).

Наиболее однородным по размеру частиц оказался сорбент ЛНП-300 (средний размер частицы 249 ± 48 мкм, минимальный — 191 мкм, максимальный — 352 мкм). Для сорбентов «Liposorber D»® и «Lipocollect»® также отмечен достаточно невысокий разброс частиц по размеру (средний размер частиц 230 ± 50 и 131 ± 29 мкм, соответственно). Напротив, сорбенты «DALI»®, «СФ ЛПМ» и «ЛНП-45», имели большую гетерогенность частиц (для «DALI»® средний размер частиц составлял 177 ± 45 мкм, для «ЛНП-45» — 152 ± 43 мкм, для «СФ ЛПМ» — 241 ± 83 мкм).

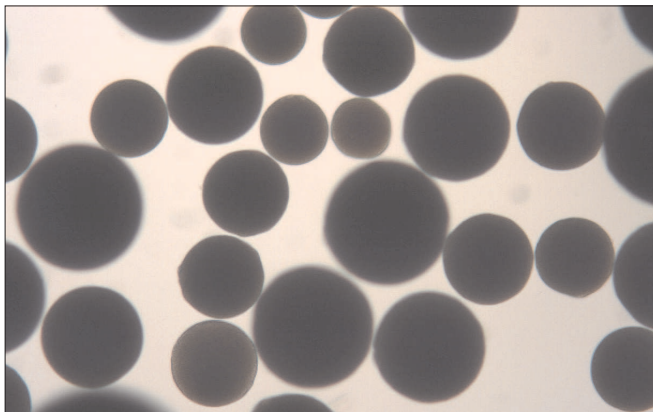
Во фракциях этих сорбентов, а также у «Lipocollect» отмечено наличие мелких частиц, минимальный размер которых составил у «DALI»® 88 мкм, у «ЛНП-45» — 78 мкм, у «СФ ЛПМ» — 120 мкм, у «Lipocollect» — 65 мкм. При этом в образце сорбента «ЛНП 45» количество частиц с размером меньше 110 мкм составляло порядка 25%.

Микроскопическое исследование образца сорбента «Lipocollect» показало, что, наряду с правильными сферическими гранулами, в сорбенте содержатся осколки пористого стекла (см. рис. 1 в), среднего размера 140 ± 52 мкм, имеющие неправильную форму и острые грани.

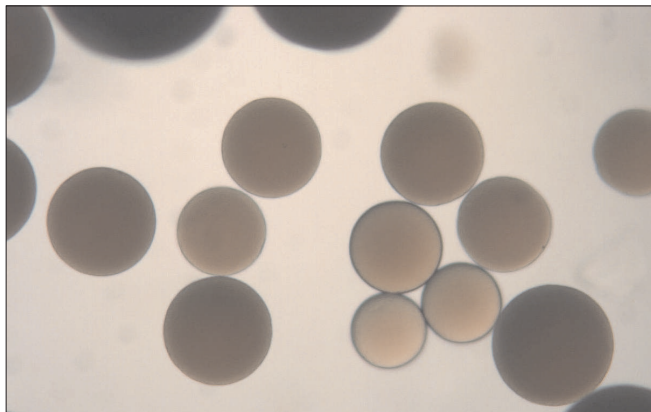
Наиболее гетерогенным по своему составу являлся угольный сорбент «Тетра». Результаты световой микроскопии показали, что гранулы данного сорбента не обладают правильной сферической формой и, как следствие должны оказывать максимальное травмирующее действие на клетки крови. Кроме того, отмечено наличие в тестируемом препарате значительного количества мелких угольных осколков, размером от 2 мкм и выше.

Наличие мелких частиц в данных сорбентах существенно повышает вероятность их утечки через фильтр при перфузии цельной крови и, следовательно, значительно снижает безопасность такого сорбента. В частности, зарегистрированные побочные реакции, сопутствующие клиническим процедурам ЛНП-афереза с использованием системы «DALI»®, могут частично объясняться именно этой причиной.

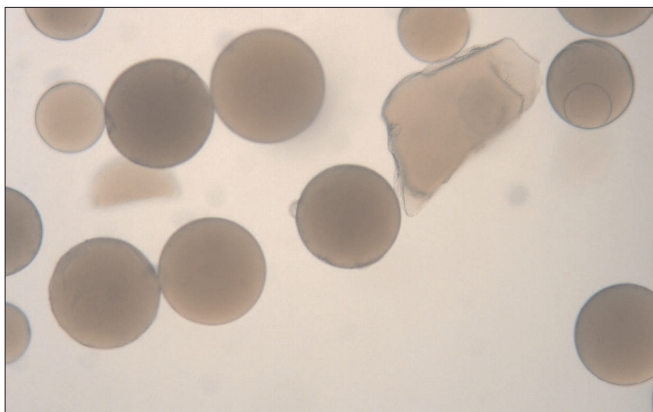
Результаты электронной микроскопии (рис. 2) свидетельствуют о развитой пористой структуре



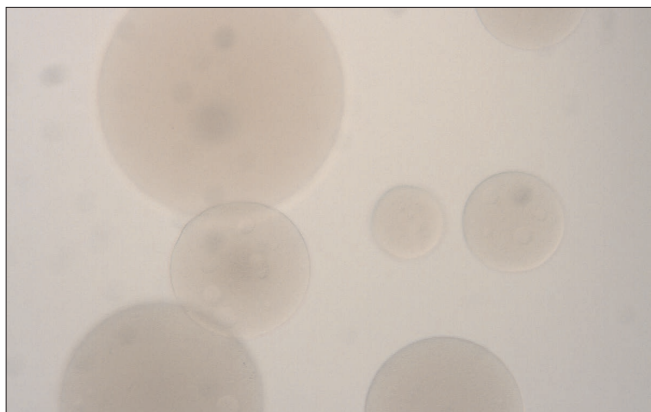
а. «DALI».



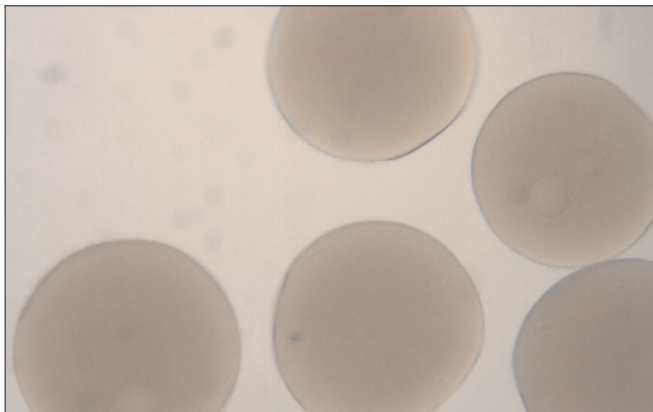
б. «ЛНП-45».



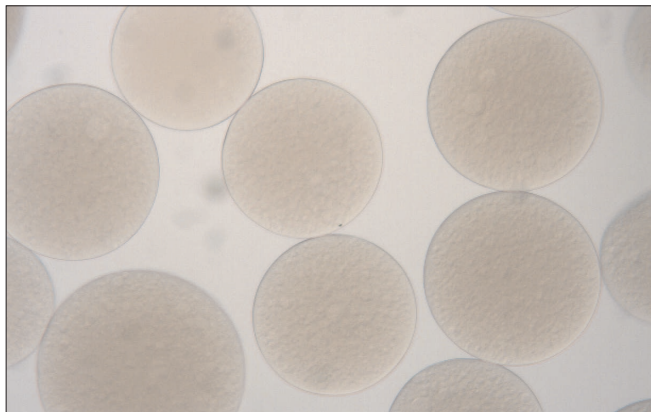
в. «Lipocollect»®.



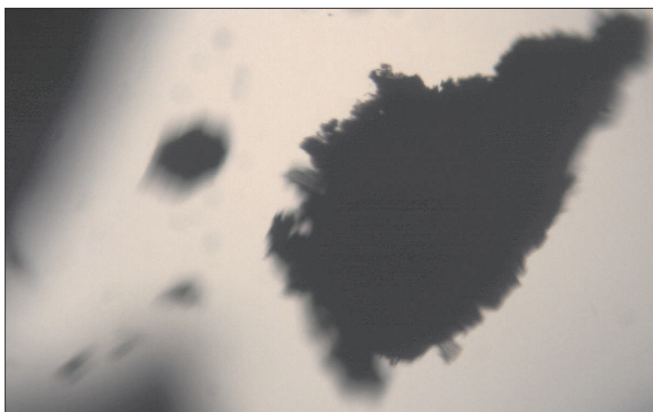
г. «СФ ЛПМ».



д. «Liposorber D»®.

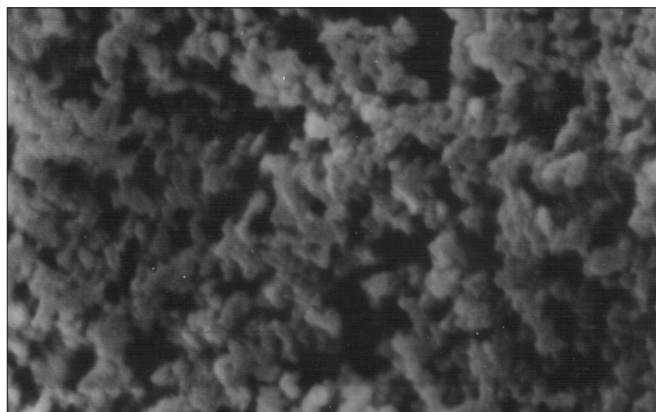


е. «ЛНП-300».

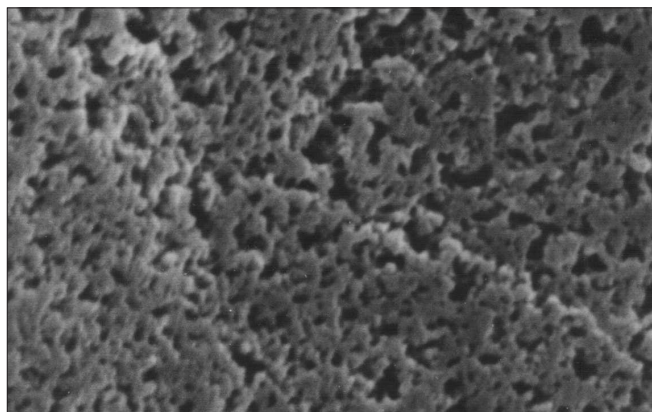


ж. Угли «Тетра» — скол.

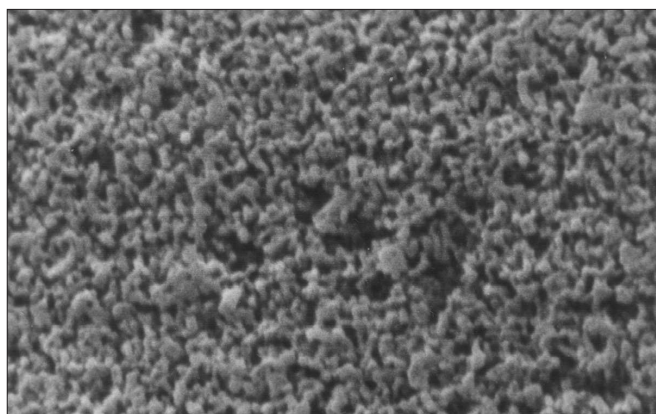
Рис. 1. Результаты световой микроскопии сорбентов для ЛНП-афереза, пригодных для перфузии цельной крови.



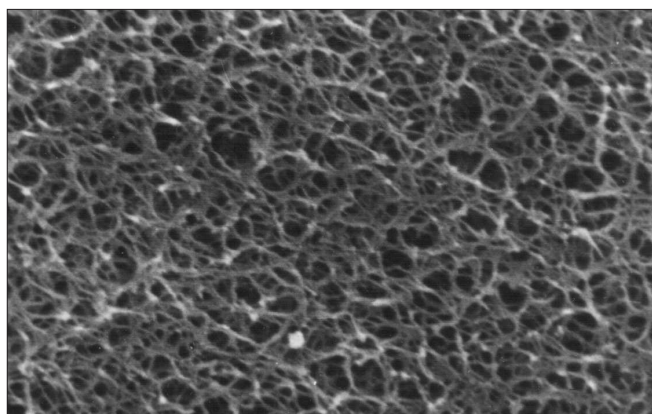
а. «DALI».



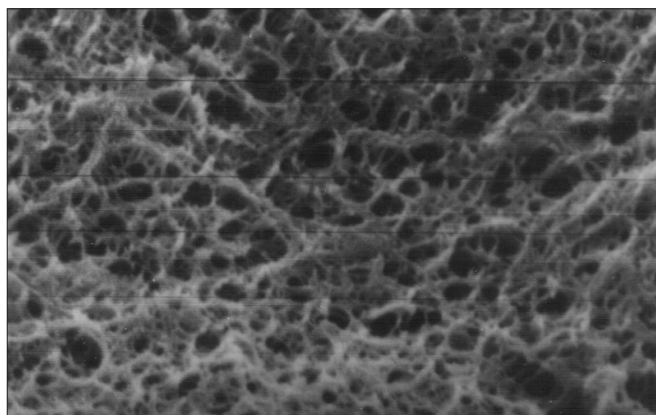
б. «ЛНП-45».



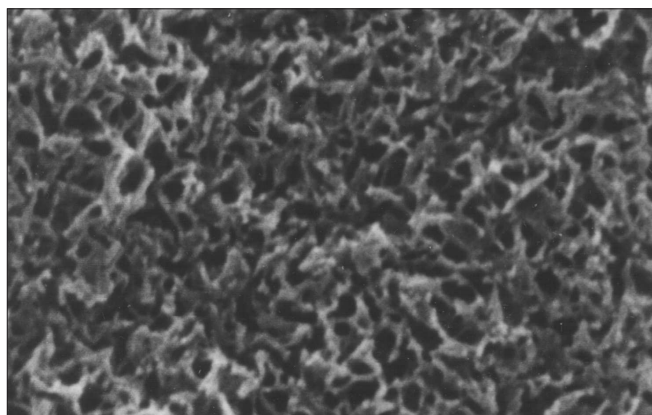
в. «Lipocollect»®.



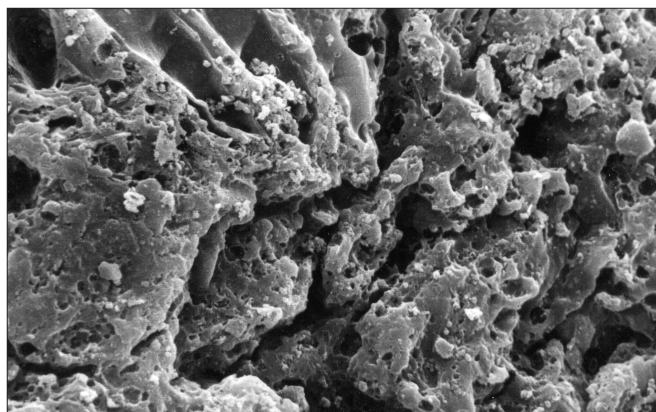
г. «СФ ЛПМ».



д. «Liposorber D»®.



е. «ЛНП-300».



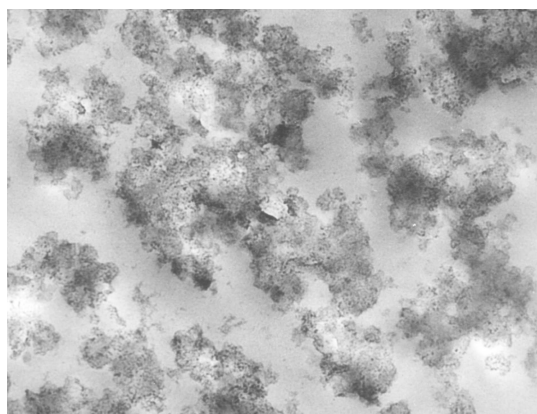
ж. Угли «Тетра» — скол.

Рис. 2. Результаты сканирующей электронной микроскопии сколов частиц сорбентов для удаления ЛНП, пригодных для перфузии цельной крови (увеличение 1 : 10 000).

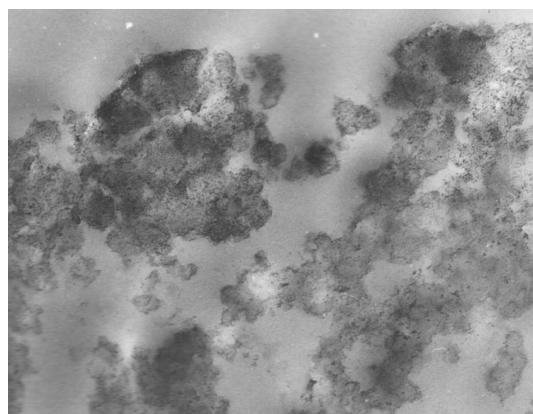
ЛНП-афереза всех тестируемых матриц. Обращает на себя внимание сильноразвитая пористость целлюлозных сорбентов: «СФ ЛПМ», «ЛНП-300» и «Liposorber D»® (рис. 2 г-е). Они имеют фибриллярную структуру и состоят из образующих сеть перепутанных волокон, сцепленных друг с другом. Морфология сорбентов «DALI»®, «ЛНП-45» и «Lipocollect» (рис. 2 а-в) имеет существенные отличия от целлюлозных сорбентов. Они являются типичными образцами сорбционных материалов с различными вариантами глобулярной структуры, и, по-существу, представляют собой агломери-

рованную дисперсию. Особенно наглядно это выглядит при рассмотрении ультратонких срезов сорбентов (рис. 3). У целлюлозных сорбентов субэлементы структуры объединены в единую сетчатую структуру (рис. 3 г-е), а у сорбентов «DALI»® и «ЛНП-45» (рис. 3 а-б) они практически не имеют контактов и состоят из мельчайших гранул. Последнее само по себе обуславливает большую вероятность генерации микрочастиц.

Ультратонкого среза сорбента «Lipocollect» сделать не удалось из-за твердости гранул (материал матрицы — пористое стекло).



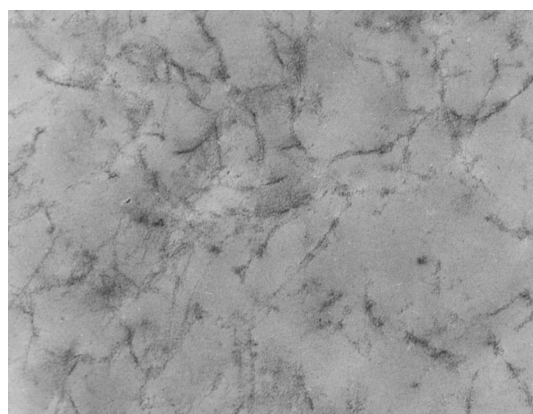
а. «DALI».



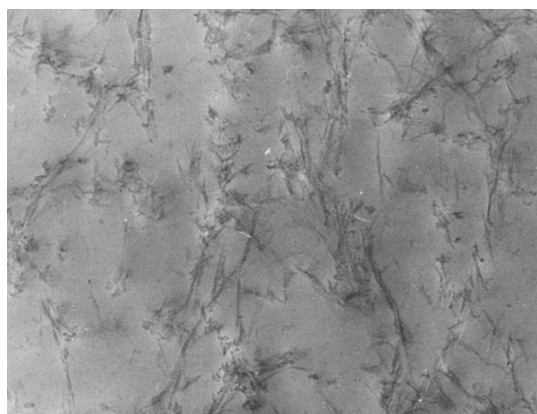
б. «ЛНП-45».

Ультратонкий срез сделать не удалось из-за твердости матрицы из пористого стекла

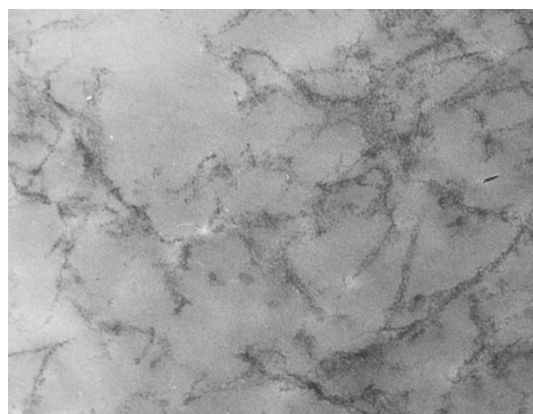
в. «Lipocollect»®.



г. «СФ ЛПМ».



д. «Liposorber D»®.



е. «ЛНП-300».

Рис. 3. Результаты трансмиссионной электронной микроскопии ультратонких срезов сорбентов для удаления ЛНП, пригодных для перфузии цельной крови (увеличение 1 : 40 000).

Можно говорить о том, что в пространственном отношении, матрицы на основе целлюлозы имеют значительно более развитую поверхность, что дает им несомненное преимущество перед матрицами на основе смол и полиакриламида. Кроме этого, при их использовании практически к нулю сводится вероятность генерации микрочастиц и их попадание в кровоток во время перфузионной процедуры, что делает их более безопасными.

При анализе результатов электронной микроскопии углей «Тетра» видно, что сорбенты имеют выраженную слоистую структуру. С поверхности угольной гранулы легко отщепляются мельчайшие угольные частицы (рис. 2 ж), наблюдаемые при исследовании препаратов методами световой микроскопии.

Сорбционная емкость тестируемых гемосорбентов определялась на основе количества связавшегося ОХС и апоВ₁₀₀ и представлена в табл. 2.

вующих гемосорбентов, и в частности, таких сорбентов как «DALI»[®] часто оказывается недостаточно [10]. Для увеличения эффективности своей системы фирма «Fresenius» предлагает использовать несколько колонок «DALI»[®] объемом 750 мл и 500 мл («DALI»[®] 1250). Однако при такой конфигурации экстракорпоральный объем составляет 690 мл, что вызывает необходимость введения дополнительно 300 мл физиологического раствора до начала процедуры для избежания серьезных побочных эффектов [15].

Следует учитывать, что плазмоиммуносорбенты такие как «ЛНП Липопак»[®] (НПФ «ПОКАРД», Россия) и «Ig TheraSorb»[®] («Milteniy», Германия) или «Liposorber L»[®] («Kaneka», Япония) используются многократно в ходе одной процедуры (обычно выполняется 3–5 циклов сорбция — десорбция).

Массообменные устройства «ЛНП Липопак»[®] и «Ig TheraSorb»[®] применяются много-

Таблица 2

Сорбционная емкость различных сорбентов для ЛНП-афереза, пригодных для перфузии цельной крови

Название сорбента, производитель (разработчик)	Сорбционная емкость (мг вещества/мл геля)		Оптическая плотность в элюате (о.е.)
	ОХС	АпоВ ₁₀₀	
«Liposorber D» [®] («Kaneka», Япония)	10,4±1,01	5,4±0,47	1,65
«DALI» [®] («Fresenius», Германия)	9,9±0,62*	5,5±1,05	1,96
«ЛНП-300» (ГосНИИ ОЧБ, РК НПК Росздрава, Россия)	10,2±0,84*	5,7±0,46	0,94
«ЛНП-45» («Tosoh», Япония)	12,5±0,70**	6,8±0,80	1,49
«СФ ЛПМ» (ГосНИИ ОЧБ СПб, Россия)	14,2±0,60**	9,2±0,15	Методика регенерации пока не разработана
Угольный сорбент (НПФ «Тетра», Россия)	4,6±0,90*;**	2,4±0,38	Не регенерируется
«Lipocollect» (University of Erlangen-Nuremberg, Германия)	9,7±0,59*	5,6±0,20	1,74
«ЛНП Липопак» [®] , (НПФ «ПОКАРД», Россия)	13,4±0,48**	6,7±0,76	1,39

* — $p < 0,0001$ относительно «ЛНП Липопак»[®]; ** — $p < 0,001$ относительно «DALI»[®].

Как видно из приведенных результатов, у большинства исследованных гемосорбентов сорбционная емкость по отношению к ОХС и апоВ₁₀₀ содержащим липопротеидам на 20–30% ниже, чем у иммуносорбента («ЛНП Липопак»[®]), предназначенного для перфузии плазмы. Исключение составили сорбенты: «СФ ЛПМ», разработанный в ГосНИИ ОЧБ (Санкт-Петербург), и «ЛНП-45» («Tosoh», Япония). Их сорбционная емкость была наибольшей среди гемосорбентов и достоверно не отличалась от плазмосорбента («ЛНП Липопак»[®]). Худшие сорбционные показатели в отношении целевых компонентов продемонстрировали углеродные гемосорбенты «Тетра».

Для достижения целевого уровня ХС-ЛНП, который в настоящее время должен составлять не более 70 мг/дл, сорбционной емкости существ-

кратно у одного и того же больного в течение года и позволяют выполнить до 100 циклов сорбция — десорбция за 1 год лечения.

Таким образом, эффективность работы таких систем не ограничивается емкостью отдельной сорбционной колонки, а определяется в основном количеством циклов сорбция — десорбция. В то же время, современные гемосорбенты предназначены только для однократного использования. Разработчики и производители таких сорбентов не предусматривают регенерации даже в течение одной процедуры. Поэтому при сравнимой стоимости 1 процедуры, стоимость курса лечения при использовании гемосорбентов в этом случае многократно возрастает.

Известно, что к атерогенным классам апоВ-содержащих липопротеидов, помимо ЛНП и ЛОНП, относится также Лп(а). Этот липопроте-

теид, представляет собой ЛНП-подобную частицу, содержащую уникальный апобелок(а), обладающий высокой гомологией с плазминогеном. Повышение концентрации Лп(а) выше 30 мг/дл в крови человека коррелирует с ускоренным атеросклеротическим поражением коронарных, сонных, периферических артерий, аутовенозных шунтов после операций аорто-коронарного шунтирования, частотой рестенозирования оперированных сосудов после коронарной ангиопластики [16–18].

До настоящего времени нет эффективных медикаментозных методов лечения, способных эффективно снижать уровень Лп(а) в крови человека. Благодаря присутствию апоВ₁₀₀ в составе частицы Лп(а) все системы для ЛНП-афереза используются также и для удаления Лп(а). Получение адекватных данных об эффективности Лп(а)-связывающей способности ЛНП сорбентов значительно усложняется широкой вариабельностью концентрации Лп(а) от 0,2 с до 200 мг/дл при норме до 30 мг/дл.

Результаты аффинной хроматографии плазмы крови больных с ИБС с гипер-Лп(а) (Лп(а) — 80 мг/дл) и гиперхолестеринемией (ОХС — 350 мг/дл) приведены на рис. 4.

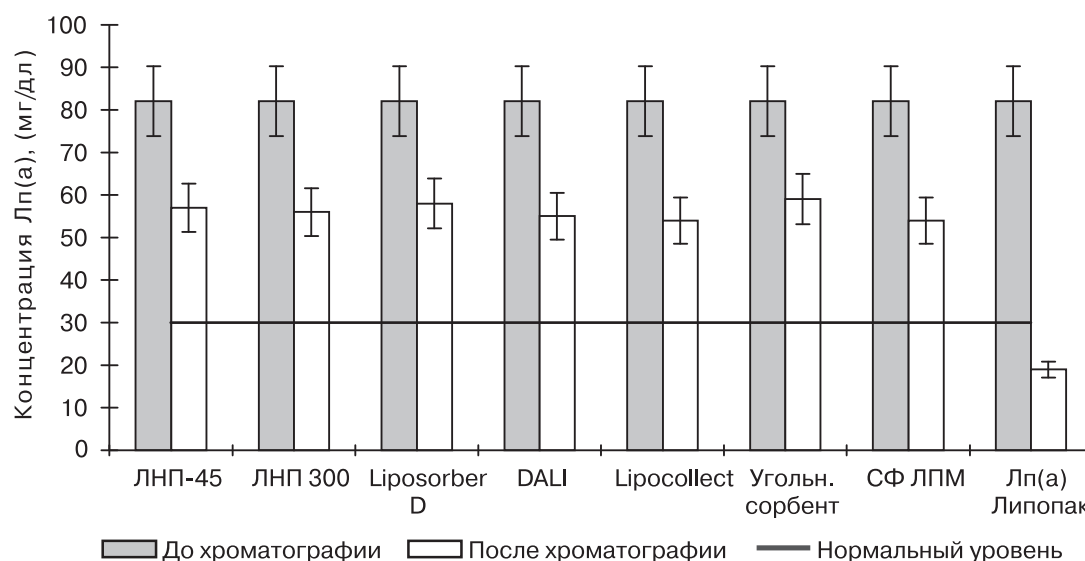


Рис. 4. Снижение концентрации Лп(а) на сорбентах для ЛНП-афереза, предназначенных для перфузии цельной крови.

Полученные данные наглядно свидетельствуют, что, к сожалению, ни один из современных сорбентов практически не позволяет эффективно снизить уровень Лп(а) у больных со значительно повышенной концентрацией данного липопротеида. Концентрация Лп(а) после сорбции уменьшалась лишь на 25–30%, причем как при использовании аффинных сорбентов, так и углеродных. Единственным сорбентом, который позволял нормализовать концентрацию Лп(а), был «Лп(а) Липопак»® (НПФ «ПОКАРД», Россия).

Он разработан специально для удаления Лп(а) и содержит иммобилизованные моноспецифические поликлональные антитела барана к Лп(а) человека. Данный сорбент использовался в качестве положительного контроля.

Эффективность сорбции отражает коэффициент распределения. Он численно равен отношению концентрации вещества, связавшегося с 1 мл сорбента, к концентрации вещества оставшегося в плазме в условиях достижения равновесия (в нашем случае принимается допущение, что при перфузии через 1 мл сорбента 10 мл плазмы крови сорбент полностью насыщается липопротеидами и достигается состояние равновесия). Если коэффициент распределения близок к 1, то это значит, что концентрация вещества внутри сорбента равна концентрации вещества во внешнем растворе, и сорбция не является эффективной. Коэффициенты распределения всех тестируемых сорбентов приведены в табл. 3.

Наибольшей эффективностью сорбции ОХС и апоВ₁₀₀ содержащих липопротеидов обладают гемосорбенты «ЛНП-45» («Tosoh», Япония), «СФ ЛПМ» (ГосНИИ ОЧБ, Россия) и плазмосорбент «ЛНП Липопак»® (НПФ «ПОКАРД», Россия). Наибольшая эффективность сорбции

Лп(а) у гемосорбентов «Lipocollect»® (University of Erlangen-Nuremberg, Германия), «СФ ЛПМ» (НИИ ОЧБП, Россия) и плазмосорбента «ЛНП Липопак»® (НПФ «ПОКАРД», Россия).

Коэффициент распределения углеродных гемосорбентов «Тетра» близок к 1, т. е. они обладают крайне низкой связывающей способностью в отношении ОХС, ЛНП и ЛВП. В то же время их коэффициент распределения по отношению к Лп(а) был равен 3,9. Это говорит о том, что они все же сорбируют данный липопротеид, хотя и не так эф-

Таблица 3

Коэффициенты распределения ОХС, апоВ₁₀₀, Лп(а) и ХС ЛВП различных сорбентов для ЛНП-афереза, пригодных для перфузии цельной крови

Название сорбента	Коэффициент распределения			
	ОХС	апоВ ₁₀₀	Лп(а)	ХС-ЛВП
Угольный сорбент (НПФ «Тетра», Россия)	1,2	1,1	3,9	1,5
«Lipocollect»® (University of Erlangen-Nuremberg, Германия)	3,0	3,0	5,2	2,1
«DALI»® («Fresenius», Германия)	3,1	3,0	4,9	2,5
«ЛНП-300» (ГосНИИ ОЧБ, РК НПК Росздрава, Россия)	3,2	3,1	4,6	2,6
«Liposorber D»® («Kaneka», Япония)	3,3	2,9	4,1	2,9
«ЛНП-45» («Tosoh», Япония)	4,2	4,0	4,4	2,5
«СФ ЛПМ» (ГосНИИ ОЧБ, Россия)	5,2	6,3	5,2	19,0
«ЛНП Липопак»® (НПФ «ПОКАРД», Россия)	4,7	3,8	7,8	1,3

фективно как аффинные сорбенты. Для сравнения коэффициент распределения «Лп(а) Липопак»® по отношению к Лп(а) составляет 33. Максимальной связывающей способностью в отношении атерогенных липопротеидов обладал сорбент «СФ ЛПМ». К сожалению, данный адсорбент имел еще большую активность в отношении антиатерогенных ЛВП. В настоящее время ведутся работы по устранению данного недостатка.

Очень наглядно отражает селективность сорбции атерогенных липопротеидов относительно антиатерогенных липопротеидов коэффициент селективности (рис. 5). По этому показателю все исследуемые гемосорбенты практически в 2 раза уступают плазмасорбенту «ЛНП Липопак»® (НПФ «ПОКАРД», Россия). Наименьший коэффициент селективности у гемосорбента «СФ ЛПМ».

Для оценки специфичности сорбции изучаемых сорбентов использовали соотношение белок : холестерин в элюатах с тестируемых образцов. Ввиду отсутствия способности для регенерации углей «Тэтра» и отработанных условий для регенерации сорбента «СФ-ЛПМ» результаты, описывающие их специфичность, в настоящей работе отсутствуют. Ранее нами было показано, что отношение белок : холестерин в чистом препарате ЛНП близко к 0,5, что согласуется с химическим составом частицы ЛНП.

Таким образом, чем выше это соотношение, тем больший процент составляют белковые примеси (табл. 4).

Адекватность этого простого теста подтверждали исследованием белкового состава элюатов методом вертикального электрофореза в ПААГе (рис. 6).

АпоВ₁₀₀ являлся мажорным белком и связывался всеми сорбентами. Было показано, что наименьшей специфичностью по отношению к ЛНП обладали сорбенты, основанные на ионно-обменном взаимодействии лиганда с ЛНП («Liposorber D»®, «DALI»®), максимально специфичными были иммуносорбент «ЛНП-300» и «ЛНП-45».

Селективность удаления атерогенных липопротеидов относительно антиатерогенных

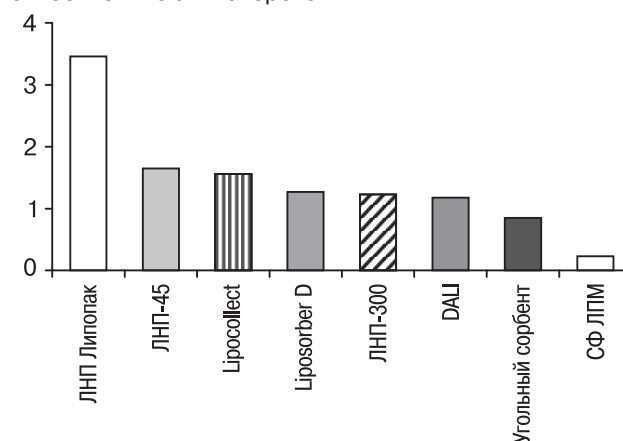


Рис. 5. Селективность удаления атерогенных липопротеидов относительно антиатерогенных на различных гемосорбентах, пригодных для ЛНП-афереза. Коэффициент селективности рассчитывали путем деления коэффициента распределения ХС атерогенных липопротеидов на коэффициент распределения ХС-ЛВП.

Таблица 4

Специфичность сорбентов для удаления ЛНП из цельной крови

№ образца	Образец	Соотношение белок/ОХС
1	Частица ЛНП	0,5
2	Элюаты с сорбентов:	
3	«Liposorber D»®	1,16
4	«ЛНП-45»	0,78
5	«Lipocollect»	0,98
6	«DALI»®	1,5
7	«ЛНП-300»	0,77

Анализ достоинств и недостатков, существующих гемосорбентов для удаления атерогенных липопротеидов из цельной крови, представлен в табл. 5.

По комплексу свойств наилучшими характеристика обладают гемосорбенты «ЛНП-45»

Таблица 5

Сравнительный анализ гемосорбентов для удаления атерогенных apoB-содержащих липопротеидов

№ образ-ца	Сорбент	Достоинства	Недостатки	Объем сорбента для процедуры ТА*, (мл)
1	«Liposorber D»® («Kaneka», Япония)	Возможность регенерации Использование химического лиганда	Средняя сорбционная емкость Низкая специфичность	1010
2	«DALI»в («Fresenius», Германия)	Возможность регенерации	Средняя сорбционная емкость Низкая специфичность Наличие мелких частиц	1060
3	«ЛНП-300» (ГосНИИ ОЧБ, РК НПК Росздрава, Россия)	Высокая специфичность Возможность регенерации	Средняя сорбционная емкость Использование лиганда животного происхождения	1030
4	«ЛНП-45» («Tosoh», Япония)	Хорошая сорбционная емкость Высокая специфичность Возможность регенерации Использование химического лиганда	Наличие большого количества мелких частиц	840
5	«СФ ЛПМ» (ГосНИИ ОЧБ, Россия)	Высокая сорбционная емкость Использование химического лиганда	Низкая специфичность Не отработана регенерация Высокое сродство к ЛВП (пока, но ведутся работы)	740
6	Угольный сорбент (НПФ «Тетра», Россия)	Дешевизна матрицы	Очень низкая сорбционная емкость Невозможность регенерации Отсутствие специфичности Наличие большого количества мелких частиц	2300
7	«Lipocollect» (University of Erlangen-Nuremberg, Германия)	Возможность регенерации Использование химического лиганда	Невысокая сорбционная емкость Наличие осколков пористого стекла	1080

Примечание. Расчетное количество сорбента, необходимого для проведения эффективной процедуры (уровень ХС-ЛНП после процедуры 50 мг/дл) теоретическому больному с исходным уровнем ХС-ЛНП 350 мг/дл и объемом циркулирующей плазмы крови 3,5 л.

(«Tosoh, Япония) и «СФ ЛПМ» (ГосНИИ ОЧБ, Россия). Максимальной эффективностью обладает сорбент «СФ ЛПМ», но выраженное сродство его к ЛВП не позволяет пока рассматривать его как альтернативу плазмосорбентам. Главным недостатком «ЛНП-45» является большое количество мелких частиц, очевидно связанное с особенностями матрицы (по своему строению она похожа на матрицу «DALI»®). Угольные сорбенты, даже после модификации тетрафторэтиленом («Тэтра»), по нашему мнению, вообще не пригодны для использования в процедурах ЛНП афереза, т. к. не только не являются селективными, но и неэффективны.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в результате проведенного сравнительного анализа показано, что существующие на сегодняшний день коммерчески доступные гемосорбенты не обладают значительным преимуществом перед плазмосорбентами, ввиду недостаточной сорбционной емкости, низкой специфичности или наличия мелких частиц. В то же время разрабатываемые прототипы по этим параметрам приближаются к плазмосорбентам, сохраняя в качестве преимущества возможность перфузии цельной крови. Тем не менее, для эффективного снижения ХС-ЛНП без проведения ре-

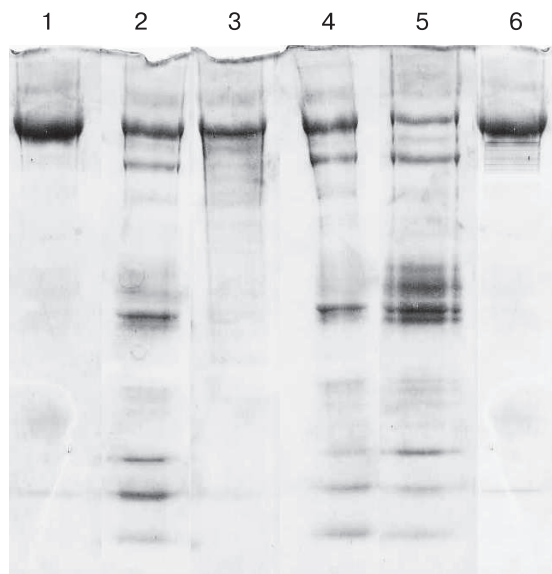


Рис. 6. Электрофореграмма элюатов с сорбентов для удаления ЛНП. № образца на электрофореграмме соответствует № образца в табл. 4.

генерации колонок в процессе процедуры необходимо использование двух или даже трех колонок объемом 400 мл, что существенно поднимает стоимость каждой процедуры и в много раз увеличивает стоимость курса лечения в целом, относительно существующих систем для плазмасорбции. Применение селективных гемосорбентов в настоящее время не решает основного вопроса, связанного с высокой стоимостью проведения процедур ЛНП-афереза при лечении больных с наследственными формами гиперхолестеринемии.

Представляется, что наиболее перспективным направлением решения данной проблемы является создание достаточно дешевого гемосорбента на основе гемосовместимого носителя и синтетического лиганда, обладающего приемлемой специфичностью, который бы мог регенерироваться в процессе одной процедуры.

Разработка новых или усовершенствование уже существующих сорбентов должна быть целью дальнейшей работы ученых, занятых разработкой сорбентов для ЛНП-афереза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lupien P.J., Moorjani S., Awad J. A new approach to the management of familial hypercholesterolaemia: Removal of plasma-cholesterol based on the principle of affinity chromatography // *Lancet*.— 1976.— Vol. 1.— P. 1261–1265.
2. Stoffel W., Demant T. Selective removal of apolipoprotein B containing serum lipoproteins from blood plasma // *Proc.Natl.Acad.Sci USA*.— 1981.— Vol. 78.— P. 611–615.
3. Pokrovsky S.N., Adamova I.Y., Benevolenskaya G.F. Immunosorbents for LDL apheresis // *Biomater. Artif. Cells Artif. Organs*.— 1990.— Vol. 18.— P. 623–628.
4. Yokoyama S., Hayashi R., Satani M., Yamamoto A. Selective removal of low density lipoprotein by plasmapheresis in familial hypercholesterolemia // *Arteriosclerosis*.— 1985.— Vol. 5.— P. 613–622.
5. Otto C., Kern P., Bambauer R., Kallert S., Schwandt P., Paehofer K.G. Efficacy and safety of a new whole-blood lipoprotein apheresis system (Liposorber D) in severe hypercholesterolemia // *Artif. Organs*.— 2003.— Vol. 27.— P. 1116–1122.
6. Болдырев А.Г., Соколов А.А. и др. Разработка аффинных сорбентов для экстракорпоральной гемокоррекции // *Фундаментальные и прикладные проблемы биотехнологии и медицины*.— СПб.: Б.и., 2000.— С. 78–79.
7. Richter W.O., Donner M.G., Schwandt P. Three low density lipoprotein apheresis techniques in treatment of patients with familial hypercholesterolemia: a long-term evaluation // *Ther. Apher.*— 1999.— Vol. 3.— P. 203–208.
8. Parhofer KG, Geiss HC, Schwandt P. Efficacy of different low-density lipoprotein apheresis methods // *Ther. Apher.*— 2000.— Vol. 4.— P. 382–385.
9. Bambauer R., Schiel R., Latza R. Low-density Lipoprotein Apheresis: An Overview // *Ther. Apher. & Dial.*— 2003.— Vol. 7, №. 4.— P. 382–390.
10. Thompson G.R. LDL apheresis // *Atherosclerosis*.— 2003.— Vol. 167.— P. 1–13.
11. Комов В.В., Степанов А.К., Паджаев А.М., Хитрик Н.М. Новые данные о гемосорбентах «Тетра» / Тез. 13-й конф. Московского общества гемафереза. — М., 2005.— С. 72.
12. Афанасьева О.И., Адамова И.Ю., Беневоленская Г.Ф., Покровский С.Н. Иммуноферментный метод определения липопротеида (а) // *Бюлл. exper. биол.*— 1995.— № 10.— С. 398–401.
13. Swaney J.B., Kuehl K.S. Separation of apolipoproteins by an acrylamide gradient sodium dodecyl sulfate gel electrophoresis system // *Biochim. Biophys. Acta*.— 1976.— Vol. 446.— P. 561–571.
14. Irwin D., O'Looney P.A., Quinet E., Vahonny G.V. Application of SDS gradient polyacrylamide slab gel electrophoresis to analysis of apolipoprotein mass and radioactivity of rat lipoproteins // *Atherosclerosis*.— 1984.— Vol. 53.— P. 162–172.
15. Bosh T. Recent advances in therapeutic apheresis // *J. Artif. Organs*.— 2003.— Vol. 6.— P. 1–8.
16. Ежов М.В., Афанасьева О.И., Беневоленская Г.Ф., Савченко А.П. и др. Липопротеид(а) как биохимический маркер коронарного атеросклероза // *Тер. арх.*— 1997.— Т. 69, № 9.— С. 31–34
17. Варакин Ю.Я., Ощепкова Е.В., Скворцов А.В., Адамова И.Ю. и др. Атеросклероз магистральных артерий головы и содержание липопротеида(а) в плазме крови // *Тер. арх.*— 1993.— Т. 65, № 3.— С. 54–56.
18. Pokrovsky S.N., Ezhov M.V., Il'ina L.N., Afanasieva O.I. et al. Association of lipoprotein(a) excess with early vein graft occlusions in undergoing coronary bypass surgery // *J. Thorac. Cardiovascular Surgery*.— 2003.— Vol. 126, № 4.— P. 1071–1075.

Поступила в редакцию 22.08.2006 г.
Рецензент К.Я.Гуревич.

УДК 576.8.097.3-611-018.54

ИММУНОГЕМОСОРБЕНТЫ ДЛЯ ПЕРФУЗИИ ЦЕЛЬНОЙ КРОВИ (СИНТЕЗ И ХАРАКТЕРИСТИКА)¹

О.И.Афанасьева, Е.В.Алтынова, Ю.В.Кузнецова, А.Г.Болдырев, А.А.Соколов**, И.Л.Потокин*,
И.Ю.Адамова***, С.Н.Покровский*

НИИ экспериментальной кардиологии РК НПК МЗ РФ, Москва, *ГосНИИ ОЧБ,
Санкт-Петербург, **Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования,
Санкт-Петербург, ***НПФ «ПОКАРД», Москва

SYNTHESIS AND CHARACTERISTIC OF IMMUNOSORBENTS FOR PROCEDURES OF THERAPEUTIC APHERESIS FOR WHOLE BLOOD PERFUSIONS

O.I.Afanasieva, E.V.Altynova, Yu.V.Kuznetsova, A.G.Boldyrev, A.A.Sokolov**, I.L.Potokin*,
I.Yu.Adamova***, S.N.Pokrovsky*

Research Institute for Experimental Cardiology RC RPC MHS RF, Moscow, *State Research Institute
for High Pure Biopreparations, St.Petersburg, **St.Petersburg Medical Academy for Postgraduate
Studies, St.Petersburg, ***RPF «Pocard», Moscow, Russia

© Коллектив авторов, 2006 г.

Исследовано шесть нейтральных матриц, пригодных для перфузии цельной крови, выбрана одна, на основе которой синтезированы сорбенты, содержащие в качестве лиганда иммобилизованные поликлональные антитела барана различной специфичности. В опытах *in vitro* охарактеризована специфичность, гемосовместимость и эффективность полученных сорбентов. Показано, что данная матрица может быть использована для создания широкого спектра универсальных гемосорбентов для удаления патогенных компонентов крови человека, определяемого специфичностью иммобилизованных антител. В опытах *in vivo* на животных проведены модельные процедуры иммуносорбции с использованием гемосорбентов с иммобилизованными ПкАт барана, в которых показана принципиальная возможность использования иммуносорбентов для перфузии цельной крови.

We have studied six neutral matrices suitable for perfusing whole blood. We chose one matrix, on which basis we synthesized sorbents that contain immobilized polyclonal sheep antibodies of different specificity as ligand. We conducted *in vitro* experiments to describe the specificity, hemocompatibility and effectiveness of the obtained sorbents. We established that this matrix can be used for creating a wide spectrum of universal hemosorbents for the removal of pathogenous components from human blood which are determined by the specificity of immobilized antibodies. As part of *in vivo* tests carried out on animals we performed several models of the immunoadsorption procedures using immobilized polyclonal sheep antibodies hemosorbents. The experiments showed the possibility of using the immunosorbents for perfusing whole blood.

ВВЕДЕНИЕ

За последние 30 лет произошло становление и успешное развитие новой области медицины, которая за рубежом получила название «терапевтический аферез» (ТА), а в нашей стране — «эфферентная терапия». В настоящее время известно несколько различных технологий проведения ТА. Это — центрифужный и мембранный плазмаферез, каскадная плазмофильтрация, крио- и кислотная гепариновая преципитация белков плазмы, сорбция патогенных компонентов плаз-

мы крови на различных сорбентах и др. Наиболее перспективными, на наш взгляд, являются именно сорбционные технологии. При использовании современных сорбционных технологий плазма или кровь больного протекает через колонку, содержащую сорбент, где происходит связывание патогенного компонента за счет его специфического взаимодействия с лигандом, иммобилизованным на биосовместимой матрице, после чего очищенная кровь возвращается пациенту. Таким образом, в непрерывном режиме проводится жидкостная хроматография: ион-

¹ Работа выполнена при частичной финансовой поддержке федерального агентства по науке и инновациям (Гос.контракт № 02.435.11.3008 от 18 апреля 2005 года, тема «ЖС-13.6/004»).

нообменная или аффинная (в зависимости от типа используемого сорбента).

Первые сообщения о создании иммуносорбента, специфически связывающего и удаляющего из плазмы крови атерогенные липопротеиды низкой плотности (ЛНП), появились в 80-х годах XX века [1, 2] и с тех пор иммуносорбционные колонки на основе поликлональных (Пк) [3, 4] и моноклональных [4, 5] антител (Ат) успешно используются в клинике для лечения больных с нарушениями липидного обмена, резистентными к лекарственной гиполипидемической терапии («ЛНП Липоак»[®], НПФ «ПОКАРД», Россия; «LDL TheraSorb»[®], «Miltenyi Biotec», Германия), тяжелых аутоиммунных заболеваний, таких как ревматоидный артрит, системная красная волчанка, миастения, пемфигус и др. («Ig-Адсопак»[®], НПФ «ПОКАРД», Россия; «Ig-TheraSorb»[®], «Miltenyi Biotec», Германия) [6, 7]. Удаление иммуноглобулинов в ходе процедур иммуносорбции на плазмсорбенте с иммобилизованными ПкАт к иммуноглобулинам класса G (IgG) позволяет быстро достичь положительных клинических результатов при лечении такого тяжелого кардиологического заболевания как дилатационной кардиомиопатии [8–10].

Одним из основных недостатков современных иммуносорбентов является низкая гемосовместимость. В связи с этим обязательным элементом перфузионной процедуры является плазмаферез (предварительное разделение крови на клетки и плазму), что требует дополнительного аппаратного обеспечения и использования дорогостоящих расходных материалов.

Работы по созданию новых поколений биосовместимых, биологически инертных сорбентов, пригодных для перфузии цельной крови уже ведутся многими коллективами, работающими в этой области. Однако успехи пока достаточно скромные. Существенным недостатком уже созданных и апробированных в клинике систем для перфузии цельной крови, основанных на физико-химических взаимодействиях («DALI»[®], «Fresenius», Германия [11], «Liposorber DL 75»[®] («Kaneka», Япония [12]) остается ограниченная специфичность, недостаточная сорбционная емкость, невозможность регенерации [13].

Таким образом, разработка иммуносорбента, пригодного для перфузии цельной крови, обладающего, с одной стороны, максимальной специфичностью в отношении удаляемого патогенного компонента (аутоантител или антигенов) за счет использования антител, и универсальностью способа получения антител нужной специфичности, с другой стороны, является перспективным подходом для создания нового поколения гемосорбентов для проведения процедур терапевтического афереза.

Целью настоящей работы было изучение принципиальной возможности создания на основе микрогранулированной сферической матрицы и моносpezifических поликлональных антител семейства универсальных, гемосовместимых, высокоспецифичных сорбентов, пригодных для перфузии цельной крови.

Реальность такого подхода подтверждалась данными литературы. I.M.Nilsson и соавт. (1984) описали результаты успешного клинического применения сорбента на основе Sepharose 6MB и иммобилизованного фактора IX у больного с наследственной гемофилией, при этом не было обнаружено активации комплемента, процессов коагуляции и фибринолиза, отсутствовал гемолиз [14]. И.В.Шабунина (2001) не отметила изменений в клеточном составе крови после проведения аффинной хроматографии крови человека *in vitro* на колонке с иммобилизованными на Sepharose 6MB ПкАт барана к β_2 -микроглобулину [15].

Первым этапом работы явился выбор матрицы, позволяющей синтезировать на ее основе иммуносорбент, пригодный для перфузии цельной крови.

Основными требованиями к такой матрице являлись: гемосовместимость, инертность, механическая прочность, химическая стабильность, высокая пористость, позволяющая иммобилизовать значительное количество белкового лиганда, стерилизуемость, размер гранул > 100 мкм и хорошие гидродинамические характеристики, обеспечивающие стабильный равномерный ток крови. Наконец, размер пор гранул матрицы должен был исключать эффект гель-фильтрации компонентов крови и не создавать стерических затруднений при связывании антигенов различного размера (ЛНП, IgG и другие) с иммобилизованными на матрице геля антителами.

В ходе предварительных исследований было изучено шесть гемосовместимых матриц.

Основным недостатком пористых целлюлозных гранул, полученные окислением и последующей грануляцией целлюлозы (НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Гамалеи), являлось отсутствие механической прочности и низкие гидродинамические свойства. Макропористое стекло (НИИ биоорганической химии им. Шемякина), характеризовалось высокой степенью неспецифической сорбции. Политетрафторэтилен — модифицированные углеродные гемосорбенты (НПФ «Тетра», Черноголовка, Россия) — кроме высокой неспецифической сорбции матрицы имел низкую сорбционную емкость полученного на их основе иммуносорбента. Гидрофильный сополимер оксиэтилметакрилата с этилендиметакрилатом, с ароматическими аминогруппами (ГНЦ НИИ ОЧБ, Санкт-Петербург), обладал низкой способностью к активации, не позво-

ляющей иммобилизовать более 0,5 мг антител на 1 мл геля. Агарозная матрица Sepharose 6MB («Pharmacia», Швеция) и гранулы микросферической целлюлозы С 125–500, полученные сополимеризацией микрокристаллической целлюлозы (ГНЦ НИИ ОЧБ, Санкт-Петербург) не имели выше перечисленных недостатков и были подвергнуты более детальному анализу.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

При исследовании иммуногемосорбентов на основе этих матриц с иммобилизованными ПкАт к IgG, липопротеиду (а) [Лп(а)] и ЛНП были выявлены существенные различия в сорбционной емкости по сравнению с существующими плазмосорбентами на основе Sepharose CL-4B в зависимости от размера сорбируемого компонента.

При использовании матрицы Sepharose 6MB сорбционная емкость к ЛНП снизилась на 90%, а сорбционная емкость к IgG всего на 20% (для сорбента на основе Sepharose CL-4B — 11,7 мг IgG/мл геля, для сорбента на основе Sepharose 6 MB — 9,2 мг IgG/мл геля).

Изучение сорбционной емкости сорбентов на основе целлюлозной матрицы «С 125–500» с ПкАт различной специфичности показало, что снижение сорбционной емкости иммуногемо-

внутренней поверхностью гранул на основе целлюлозы, позволяющей антигенам значительно различающимся по размеру свободно диффундировать в поры матрицы (рис. 1).

Таким образом, целлюлозные гранулы «С 125–500» являются наиболее подходящей матрицей для создания семейства иммуногемосорбентов.

Для дальнейшей работы матрица «С 125–500», представляющая сферические частицы с диаметром от 125 мкм до 500 мкм, была разделена на 3 фракции: 125–200 мкм, 200–315 мкм и 315–500 мкм. Иммобилизация антител на исследуемую матрицу после активации проходила с выходом 95–98%, при этом оптимальной по соотношению сорбционной емкости и размеру гранул оказалась фракция с размером гранул 200–315 мкм.

Тестирование гемосовместимости полученного сорбента для перфузии цельной крови проводили в опытах *in vitro* с использованием крови здорового донора, стабилизированной ЭДТА (время от получения крови до проведения эксперимента составляло от 15 мин до 2 часов). Достоверные различия в составе и характеристиках клеток крови до и после ее прохождения через колонку с иммуногемосорбентом отсутствовали.

Все исследуемые показатели оставались в пределах нормальных значений (таблица). Призна-

Таблица

Изменение показателей крови до и после проведения хроматографии крови здорового донора на иммуносорбенте, синтезированном на основе целлюлозных шариков «С 200–315»

Параметры	Норма	До хроматографии	После хроматографии
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	4,8–10,8	$4,6 \pm 0,1$	$4,6 \pm 0,2$
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	0,6–4,1	$1,5 \pm 0,1$	$1,5 \pm 0,1$
Гранулоциты, $\times 10^9/\text{л}$	2,0–7,8	$2,51 \pm 0,03$	$2,70 \pm 0,13^*$
Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$	4,2–6,1	$4,71 \pm 0,02$	$4,82 \pm 0,29$
Гематокрит, %	37–52	$40,3 \pm 0,4$	$41,3 \pm 2,4$
Объем эритроцитов, фл	80–99	$86,0 \pm 0,1$	$86,0 \pm 0,8$
Однородность эритроцитов, %	10–15	$13,0 \pm 0,1$	$12,9 \pm 0,2$
Среднее содержание гемоглобина в эритроците, пкг/кл	27–31	$29,7 \pm 0,3$	$29,9 \pm 0,4$
Средняя концентрация гемоглобина в эритроците, г Hb/100 мл эритроцитов	33–37	$34,7 \pm 0,6$	$34,9 \pm 0,7$
Гемоглобин, г/дл	12–18	$14,0 \pm 0,1$	$14,5 \pm 1,0$
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	130–400	250 ± 2	245 ± 6
Объем одного тромбоцита, фл	6,5–11	$10,6 \pm 0,3$	$10,3 \pm 0,3$
Тромбокрит, %	0,1–0,5	$0,26 \pm 0,01$	$0,25 \pm 0,01$

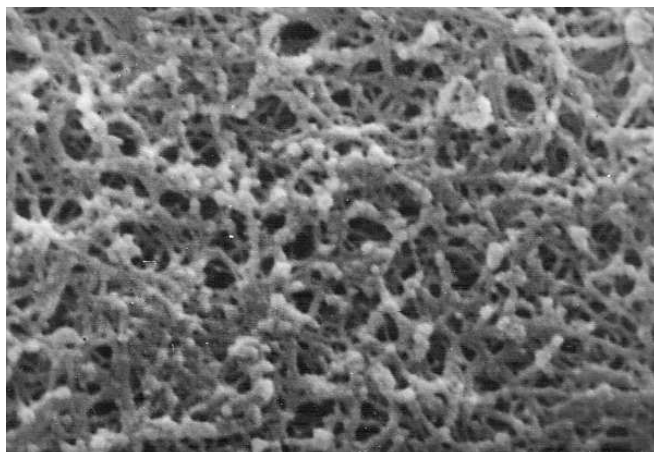
Примечание. Данные представлены как среднее $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm SD$) из 4 независимых определений.

* — $p < 0,05$.

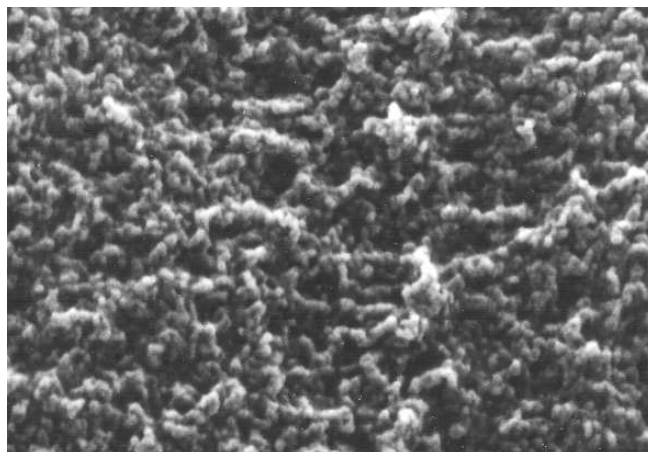
сорбентов относительно соответствующих плазмосорбентов было менее выраженным и составило соответственно 30%, 7% и 21% для анти-ЛНП, анти-IgG, и анти-Лп(а) сорбентов. На наш взгляд, такие различия связаны с более развитой

ков, свидетельствующих о разрушении или деформации клеток крови, обнаружено не было.

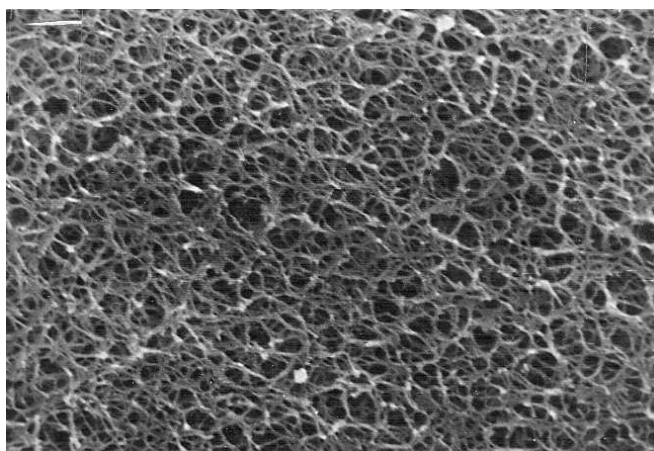
Для оценки специфичности сорбента проводили аффинную хроматографию цельной крови здорового донора на колонке с гемосорбентом,



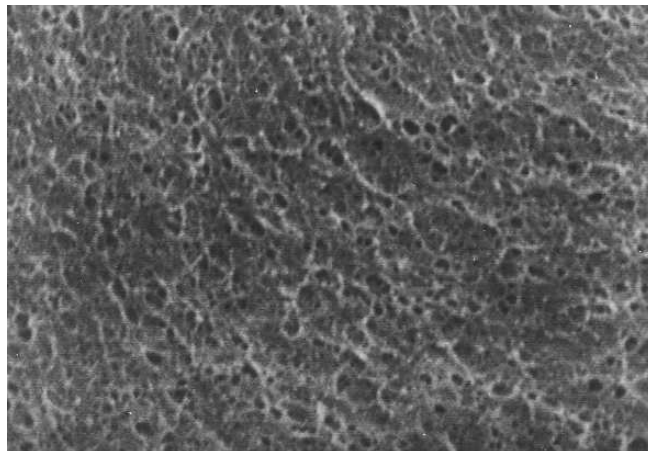
1 а



2 а



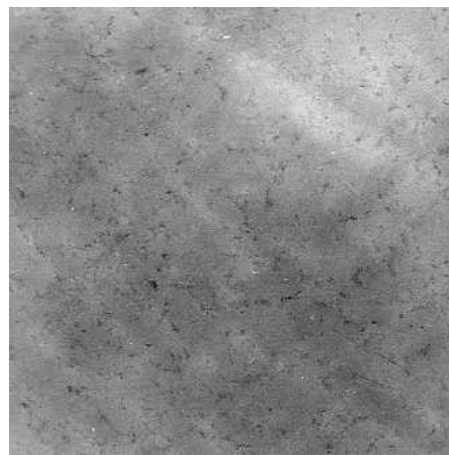
1 б



2 б



1 в



2 в

Рис. 1. Результаты сканирующей электронной микроскопии (увеличение 1 : 10000) поверхности (а), сколов (б) и трансмиссионной электронной микроскопии (увеличение 1 : 40000) ультратонких срезов гранул (в) целлюлозной — «C125—500» (1) и агарозной — «Sephacrose» (2) матриц.

содержащим в качестве лиганда ПкАт барана против ЛНП человека.

Методом вертикального электрофореза в полиакриламидном геле (ПААГе) с последующим сканированием гелей при помощи ScilImage (версия 4.2) было показано, что элюат с колонки после промывки сорбента фосфатным буфером

и 0,2 М глициновым буфером (рН 2,5), на 91% состоит из белка апоВ₁₀₀ — основного белкового частиц ЛНП, и практически не содержит примесей других белков плазмы крови человека (рис. 2).

Как видно из приведенных сканограмм в элюате с сорбента содержится единственный пик, соответствующий апоВ₁₀₀ и не содержится других

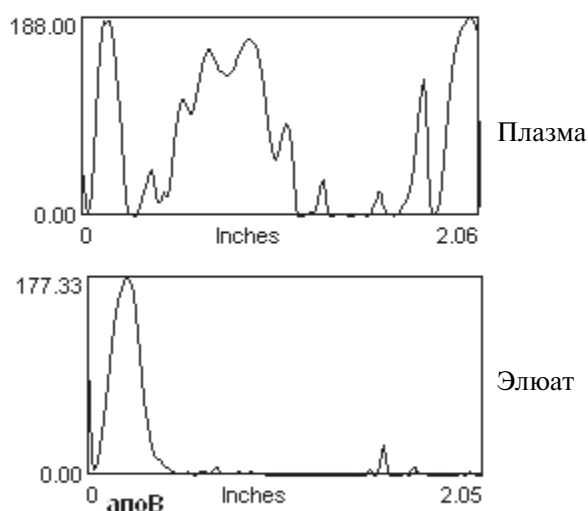


Рис. 2. Сканогрaмма препаратов плазмы крови и элюата с синтезировaнного гемосорбента.

(На колонку с 2 г сорбента с ПкАт к ЛНП (концентрация лиганда 8 мг/мл геля) наносили 40 мл крови человека со скоростью 0,2 мл/мин. После промывки ФБ связавшийся белок элюировали 0,2 М глициновым буфером pH 2,5. Электрофореграммы получены при проведении ЭФ в градиенте 4–12% ПААГ. В лунки вносили по 10 мкг белка).

примесей белков плазмы крови человека, т. е. сорбент на основе целлюлозной матрицы «С 200–315» обладает высокой специфичностью, определяющейся только специфичностью лиганда.

Зависимость антиген-связывающей активности от количества иммобилизованного на сорбенте лиганда во многом определяются пространственными характеристиками сорбируемого компонента. Зависимость сорбционной емкости двух сорбентов с разной специфичностью (анти-ЛНП и анти-IgG иммуносорбенты) от концентрации иммобилизованного лиганда, приведены на рис. 3.

Линейный характер зависимости подтверждает отсутствие стерических затруднение при взаимодействии антигена с иммобилизованными антителами. Как уже было отмечено ранее, сильно развитая внутренняя поверхность гранул целлюлозной матрицы позволяет антигенам значительно различающимся по размеру свободно диффундировать в поры матрицы и взаимодействовать с иммобилизованным лигандом.

Полученный иммуногемосорбент сохранял свои сорбционные свойства при многократных циклах сорбция — десорбция. После 11 хроматографических циклов с плазмой крови человека снижение ЛНП-связывающей активности было недостоверно и составляло в среднем 9% за первые 10 циклов. Сорбционная емкость сорбента во время первого цикла составляла $5,1 \pm 0,5$ мг ОХС/мл геля, а во время последнего цикла — $4,6 \pm 0,4$ мг ОХС/мл геля ($p = 0,25$). Хорошая ре-

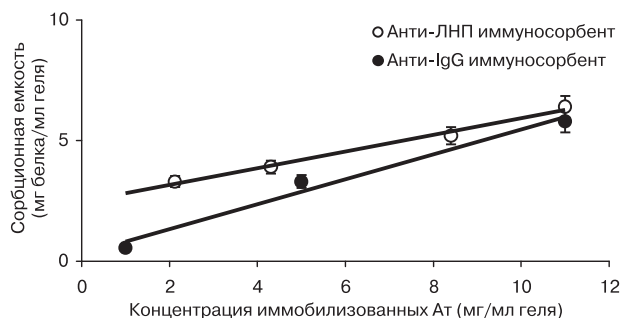


Рис. 3. Зависимость сорбционной емкости от концентрации иммобилизованного лиганда. (Определение сорбционной емкости проводили микрометодом на 100 мкл сорбента с 1 мл плазмы крови человека, условия инкубации — 1 час при комнатной температуре. Элюцию связавшегося компонента проводили 1 мл 0,2 М глицинового буфера pH 2,5).

генерируемость сорбента обеспечивала возможность его многократного использования.

Высокая проницаемость гранул матрицы для крупных надмолекулярных частиц, таких как частицы ЛНП и Лп(а), гидродинамическая жесткость гранул, их размер и идеальная сферическая форма является несомненным преимуществом разработанного сорбента, а высокая антигенсвязывающая способность и возможность регенерации в процессе процедуры, делают разработанный сорбент очень перспективным для удаления патогенных компонентов из цельной крови.

Эксперименты *in vivo* на кроликах показали, что проведение процедур иммуносорбции на гемосорбенте, содержащем ПкАт барана к иммуноглобулинам класса G человека, не приводит к побочным реакциям и не сопровождается повышением титра «вторых» антител кролика к антигенам барана ($0,078 \pm 0,008$ о.е. до проведения гемосорбции и $0,083 \pm 0,021$ о.е. после 4 еженедельных процедур гемосорбции на иммуносорбенте, $p = 0,6$). Эти показатели ничем не отличались от титра антител при ложной перфузии ($0,080 \pm 0,008$ о.е. до проведения гемосорбции и $0,084 \pm 0,021$ о.е. после 4 еженедельных процедур гемосорбции на колонке, содержащей матрицу без Ат, $p = 0,5$).

Таким образом, в результате проведенной работы впервые показана принципиальная возможность создания иммуногемосорбента на основе гемосовместимой высокопористой, микросферической матрицы и ПкАт, позволяющего с высокой специфичностью и эффективностью удалять различные патогенные компоненты из цельной крови.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование таких высокоспецифичных иммуносорбентов, пригодных для перфузии

цельной крови, открывает широкие возможности для применения процедур терапевтического афереза при лечении самых различных заболеваний. Предлагаемый подход позволит не только удалять из крови человека растворенные в плаз-

ме крови патогенны, но и клетки крови, ответственные за развитие гематологических, онкологических и ряда других заболеваний, лекарственная терапия которых не доступна или недостаточно эффективна.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Stoffel W., Borberg H., Greve V.* Application of specific extracorporeal removal of low density lipoprotein in familial hypercholesterolaemia // *Lancet*.— 1981.— Vol. 2.— P. 1005–1007.
2. *Pokrovsky S.N., Adamova I.Y., Benevolenskaya G.F.* Immunosorbents for LDL apheresis // *Biomater. Artif. Cells Artif. Organs*.— 1990.— Vol. 18.— P. 623–628.
3. *Saal S.D., Parker T.S., Gordon B.R. et al.* Removal of low-density lipoproteins in patients by extracorporeal immunoabsorption // *Amer. J. Med.*— 1986.— Vol. 80.— P. 583–589.
4. *Pokrovsky S.N., Kononov G.A., Susekov A.V. et al.* Treatment of hypercholesterolemia by LDL apheresis with immunosorbents // *Treatment of Severe Dyslipoproteinemia in the Prevention of Coronary Heart Disease*. Editors: A.M.Gotto, Jr.M.Mancini, W.O.Richter, P.Schwandt.— Karger, 1993, 4th International Symposium, Munich, 1992.— P. 139–148.
5. *Pokrovsky S.N.* Synthesis and Characteristics of a monoclonal immunosorbent for LDL-apheresis // *Extracorporeal lipid extraction* / Ed. S.D. Saal.— Reprinted from ASAIO.— 1987.— Vol. 10, № 4.— P. 814–815.
6. *Nakaji S.* Current Topics on Immunoabsorption Therapy // *Therapeutic Apheresis*.— 2001.— Vol. 5, № 4.— P. 301–305.
7. *Matic G., Bosch T., Ramlow W.* Background and Indications for Protein A-Based Extracorporeal Immunoabsorption // *Therapeutic Apheresis*.— 2001.— Vol. 5, № 5.— P. 394–403.
8. *Müller J., Wallukat G., Dandel M., et al.* Immunoglobulin adsorption in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy // *Circulation*.— 2000.— Vol. 101.— P. 385–391.
9. *Staudt A., Dorr M., Staudt Y. et al.* Role of immunoglobulin G3 subclass in dilated cardiomyopathy: results from protein A immunoabsorption // *Amer. Heart J.*— 2005.— Vol. 150.— P. 729–736.
10. *Кононов Г.А., Беленков Ю.Н., Звездкин П.В. и др.* Аферез иммуноглобулинов — новый подход к лечению тяжелых форм дилатационной кардиомиопатии // *Кардиология*.— 2002.— № 6.— С. 123–127.
11. *Bosch T., Schmidt B., Kleophas W., Otto V., Samtleben W.* LDL hemoperfusion — a new procedure for LDL apheresis: biocompatibility results from a first pilot study in hypercholesterolemic atherosclerosis in patients // *Artif. Organs*.— 1997.— Vol. 21.— P. 1060 –1050.
12. *Liposorber study Group, Gordon B.R., Kelsey S.F., Dau P.C. et al.* Long-term effects of low-density lipoprotein apheresis using an automated dextran sulfate cellulose adsorption system // *Amer. J. Cardiol.*— 1998.— Vol. 81.— P. 407–411.
13. *Thompson G.R.* LDL apheresis // *Atherosclerosis*.— 2003.— Vol. 167.— P. 1–13.
14. *Nilsson I.M., Sundqvist S.B., Freiburghaus C.* Extracorporeal proteinA-sepharose and specific affinity chromatography for removal of antibodies // *Prog. Clin. Biol. Res.*— 1984.— Vol. 150.— P. 225–241.
15. *Шабунина И.В.* Получение иммуносорбента для удаления в2-микроглобулина из крови человека: Автореф. дис. ... канд. биол. наук.— М., 2001.— 22 с.

Поступила в редакцию 22.08.2006 г.
Рецензент К.Я.Гуревич.

УДК 57.022:616.831-005.4:616.7:015.03

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ПРООКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ И ВАЗОАКТИВНОГО СТАТУСА ОРГАНИЗМА ПРИ РАЗВИТИИ И ЛЕЧЕНИИ ИШЕМИИ — РЕПЕРФУЗИИ КОНЕЧНОСТИ С ПРИМЕНЕНИЕМ МОДИФИЦИРОВАННЫХ НАТРИЯ ГИПОХЛОРИТОМ УГЛЕРОДНЫХ ГЕМОСОРБЕНТОВ

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

Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова; Краевой онкологический диспансер, г. Ставрополь; Кубанская государственная медицинская академия, г. Краснодар; Российский центр функциональной хирургической гастроэнтерологии, Москва, Россия

EVALUATION OF PRO-OXIDATION SYSTEMS AND VASOACTIVE STATUS IN DEVELOPMENT AND TREATMENT OF LOW EXTREMITY ISCHEMIA — REPERFUSION INJURY BY MEANS OF CARBON-BASED HEMOSORBENTS MODIFIED BY SODIUM HYPOCHLORITE

V.I.Sergienko, Kh.I.-Kh.M.Laipanov, E.A.Petrosian, V.I.Onopriev

Moscow State University named after M.V.Lomonosov, Regional oncology out-patient clinic, Stavropol, Kuban State Medical Academy, Krasnodar, Russian Center for Functional Surgical Gastroenterology, Moscow, Russia

© Коллектив авторов, 2006 г.

На 74 беспородных собаках-самцах показано, что развитие синдрома ишемии конечности ведет к значительному росту всех продуктов перекисного окисления липидов плазмы и эритроцитов и преобладанию вазоконстрикторных и провоспалительных медиаторов в крови. Устранение причины ишемии приводит к усугублению указанных изменений.

The development of a syndrome of an ischemia of extremity conducts to significant growth of all products of lipids peroxidation in plasma and red blood cells and to prevalence of vasoconstrictive and proinflammatory mediators in blood was shown in 74 wild-type dogs. Elimination of the cause of an ischemia leads to aggravation of the specified changes.

ВВЕДЕНИЕ

Повреждения, вызванные ишемией — реперфузией, являются комплексными, часто встречающимися в практике врачей разных специальностей [1]. Неудовлетворительные результаты лечения больных с критической ишемией нижних конечностей диктуют настоятельную необходимость совершенствования методов лечения этой патологии.

В развитии синдрома ишемии — реперфузии скелетных мышц, принимают участие молекулярные механизмы, в круг которых включены генерация свободных радикалов кислорода, реакция эндогенных антиоксидантов, высвобождение медиаторов воспаления, обеспечивающих системный ответ [2].

Для коррекции нарушенного метаболизма при синдроме ишемии — реперфузии скелетных мышц используют различные подходы: перфу-

зию реоксигенированной конечности растворами вазодилаторов, использование антиоксидантов, ограничивающих образование свободных радикалов и, возможно, снижающих синтез вазоконстрикторов [3, 4].

Многие авторы подчеркивают особую эффективность методов эфферентной терапии в лечении больных с синдромом ишемии — реперфузии. Эти методы позволяют моделировать внутри и вне организма естественные процессы его очищения или являются существенным к ним дополнением, что в случае нарушения детоксицирующих систем организма дает возможность временного их замещения [5]. Детоксикационные механизмы методов эфферентной терапии, помимо их непосредственного детоксицирующего действия, связаны со значительным увеличением элиминации токсикантов с мочой за счет действенной коррекции нарушенных показателей гомеостаза (гемореологических, им-

мунологических, перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты); в результате значительно активизируется естественная детоксикация [6].

Одним из широко применяемых методов активной детоксикации является гемокарбоперфузия на неселективных углеродистых сорбентах.

Возможным путем повышения эффективности гемокарбоперфузии является модификация гемосорбентов, позволяющая целенаправленно влиять на их физико-химические свойства, изменяя химический характер поверхности и (или) придавая сорбентам дополнительные свойства [7, 8].

Целью настоящего исследования являлось изучение возможности повышения эффективности лечения синдрома ишемии — реперфузии конечности с использованием гемосорбентов, модифицированных натрия гипохлоритом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на 74 половозрелых беспородных собаках-самцах с массой тела 12–15 кг с моделью синдрома ишемии — реперфузии задней конечности. Все животные были распределены на 2 группы:

1-я группа — животные, в лечении которых использовалась гемокарбоперфузия на стандартном сорбенте СКН-1К ($n = 36$);

2-я группа — животные, в лечении которых использовалась гемокарбоперфузия на модифицированном сорбенте СКН-1К с антирадикальными свойствами ($n = 38$).

В качестве контроля использованы фоновые данные экспериментальных животных в условиях фиксации и наркоза (интактные животные).

В качестве модели синдрома острой ишемии — реперфузии использована модель, предложенная В.Д.Пасечниковым и соавт. (1996) [9], суть которой заключается в том, что на выделенный сосудистый пучок экспериментальной конечности накладывали турникет проксимальнее отхождения глубокой артерии бедра до пальпаторной констатации отсутствия периферической пульсации на конечностях в дистальном направлении от места наложения турникета. Реперфузию экспериментальной конечности проводили через 4 часа посредством снятия турникета.

Через 3 часа после начала реперфузии производили гемокарбоперфузию на стандартном или модифицированном натрия гипохлоритом гемосорбенте СКН-1К продолжительностью 1 час трижды в течение 72 часов.

Гемокарбоперфузия производилась на аппарате УАГ-01, объем использованного сорбента 75 мл, скорость — 80–92 мл/мин. Подключение осуществлялось по вено-венозному контуру.

Для предотвращения тромбообразования до гемосорбции внутривенно вводили гепарин в дозе 500 ЕД/кг. По окончании гемосорбции действие гепарина нейтрализовали внутривенным введением протаминсульфата из расчета 1,5 мл на 1 мг гепарина (5000 ЕД/мл).

Модификация гемосорбента натрия гипохлоритом осуществлялась по методике Э.А.Петросяна и соавт. [10].

Эффективность проведенного лечения оценивали по уровню пероксидации липидов плазмы крови и эритроцитов и концентрации вазоактивных метаболитов крови.

Для оценки процессов пероксидации липидов определяли первичные (ИДС и ДК); вторичные (ТК, ОДК, МДА) и конечные продукты ПОЛ (ШО) плазмы крови и эритроцитов [11].

Содержание вазоактивных эйкозаноидов (тромбоксана B_2 (TxB_2) пг/мл, 6-кето-простациклина $F_{1\alpha}$ (6-keto- $PgF_{1\alpha}$) пг/мл, простагландина E_2 (PgE_2) пг/мл), лейкотриенов (ЛТ) $C_4/D_4/E_4$ пг/мл и эндотелина-1 фмоль/мл) определяли иммуноферментным методом на наборах фирмы «Amersham International» (США).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Развитие синдрома ишемии — реперфузии конечности приводило к росту содержания всех продуктов ПОЛ плазмы крови и эритроцитов животных. Причем более выраженное увеличение концентрации продуктов ПОЛ отмечалось в плазме крови после 3-часовой реперфузии (таблица).

«Окислительный взрыв», сопровождающий ишемию — реперфузию, приводит к увеличению капиллярной проницаемости, выходу в просвет сосудов ряда вазоактивных веществ, к наиболее важным из которых являются тромбоксан, лейкотриены и эндотелин [12].

Развитие ишемии сопровождается выраженным увеличением содержания медиаторов воспаления, обладающих вазоконстрикторными свойствами. Так, концентрация тромбоксана B_2 в течение 4-часовой ишемии возрастает в 3 раза, концентрация эндотелина-1 — в 2 раза, а концентрация простациклина 6-keto- $PgF_{1\alpha}$, оказывающего вазодилатирующее действие снижается в 3,8 раза.

Простое устранение причины ишемии приводит к дальнейшему возрастанию концентрации тромбоксана B_2 , эндотелина-1, лейкотриенов $C_4/D_4/E_4$ и снижению концентрации простациклина 6-keto- $PgF_{1\alpha}$ во время реперфузии, что способствует усилению вазоконстрикции.

Трехкратная гемокарбоперфузия на стандартном сорбенте СКН-1К у животных 1-й группы приводит к существенному снижению изучаемых показателей, однако концентрация практи-

Таблица

**Динамика изменения концентрации продуктов ПОЛ плазмы крови и эритроцитов
при развитии синдрома острой ишемии — реперфузии конечности**

Исследуемые группы		Продукты ПОЛ					
		НДС	ДК	ТК	ОДК	МДА	ШО
Животные в условиях фиксации и наркоза	Пл.	4,93±0,11	3,35±0,29	1,91±0,11	1,83±0,07	2,89±0,03	0,84±0,05
	Эр.	5,48±0,23	4,29±0,59	3,33±0,17	3,48±0,21	11,63±0,3	6,2±0,28
Животные с 4-часовой ишемией	Пл.	5,27±0,13*	4,09±0,21*	2,31±0,16*	2,09±0,14	2,91±0,06	0,79±0,11
	Эр.	5,96±0,34	5,01±0,64	3,71±0,32	4,09±0,34	12,50±0,3	6,15±0,09
Животные с 3-часовой реперфузией	Пл.	11,93±0,2***	9,40±1,15* **	6,98±2,1* **	7,13±0,22* **	9,70±0,14* **	3,14±0,09* **
	Эр.	7,45±0,59**	6,20±0,61*	4,44±0,34**	4,83±0,64*	14,06±0,3***	7,20±0,38*

Примечание. * — достоверность отличия от интактных животных ($p < 0,05$), ** — достоверность отличий от животных с 4-часовой ишемией ($p < 0,05$).

чески всех продуктов ПОЛ, как в условиях фиксации и наркоза (рис. 1 А, В).

При проведении гемокарбоперфузии на стандартном сорбенте СКН-1К отмечается дальнейшее увеличение концентрации вазоконстрикторов тромбоксана B_2 в 10 раз, лейкотриенов $C_4/D_4/E_4$ в 2,6 раза, в то же время концентрация эндотелина-1 снижается в 11 раз, содержание вазодилататора простациклина 6-keto-PgF $_{1\alpha}$ возрастает в 20 раз, а простагландина E_2 — всего на 10% (рис. 2).

Таким образом, проведенные исследования свидетельствуют о недостаточной эффективности применяемого сорбента для снижения активности процессов пероксидации липидов и устранения вазоконстрикции.

В тоже время трехкратная гемокарбоперфузия на модифицированном натрия гипохлоритом сорбенте СКН-1К у животных 2-й группы, сопровождается более выраженным снижением концентрации изучаемых продуктов ПОЛ плаз-

мы крови и эритроцитов. К окончанию последней гемокарбоперфузии все показатели ПОЛ плазмы крови и эритроцитов достоверно не отличались от показателей интактных животных ($p < 0,05$) (рис. 3).

Гемокарбоперфузия на модифицированном натрия гипохлоритом сорбенте обладала большей эффективностью и в отношении вазоконстрикторных метаболитов. Так при проведении гемокарбоперфузии на модифицированном сорбенте СКН-1К концентрация тромбоксана B_2 достоверно снижается по сравнению с 3-часовой реперфузией до $4,53 \pm 0,01$ пг/мл ($p < 0,05$), что, однако, превышает уровень интактных животных, возможно, для восстановления физиологических концентраций данного метаболита, требуется более продолжительная гемокарбоперфузия (рис. 4).

Содержание эндотелина-1 после гемокарбоперфузии на модифицированном сорбенте снижается до $15,5 \pm 0,1$ фмоль/мл, что достоверно

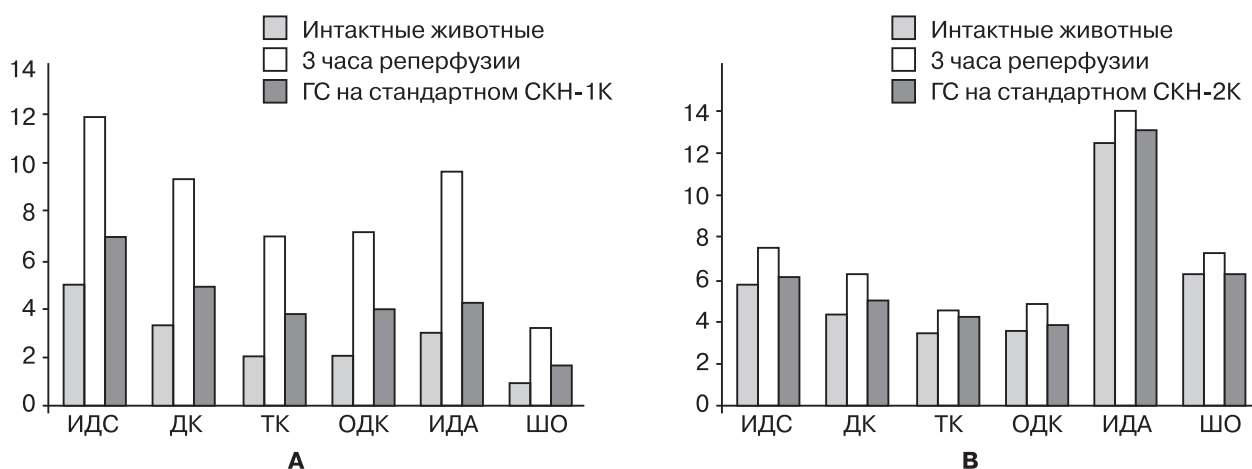


Рис. 1. Динамика изменения концентрации продуктов ПОЛ плазмы крови (А) и эритроцитов (В) у животных с синдромом ишемии — реперфузии конечности, леченных гемокарбоперфузией на стандартном сорбенте СКН-1К.

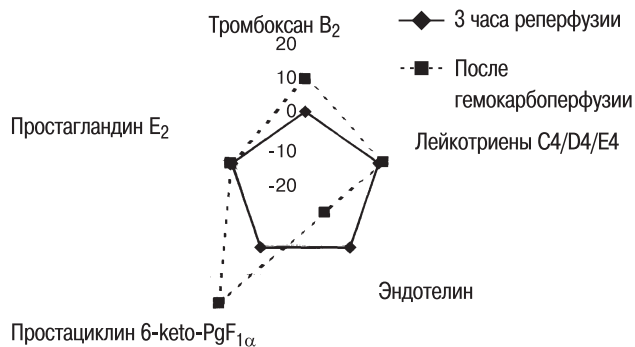


Рис. 2. Динамика изменения концентрации вазоактивных медиаторов при гемосорбции на стандартном сорбенте СКН-1К.

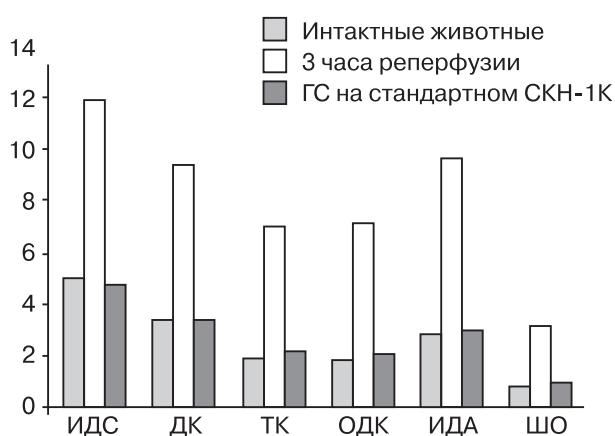


Рис. 3. Динамика изменения концентрации продуктов ПОЛ плазмы крови у животных с синдромом ишемии — реперфузии конечности, леченных гемокорбоперфузией на модифицированном сорбенте СКН-1К.

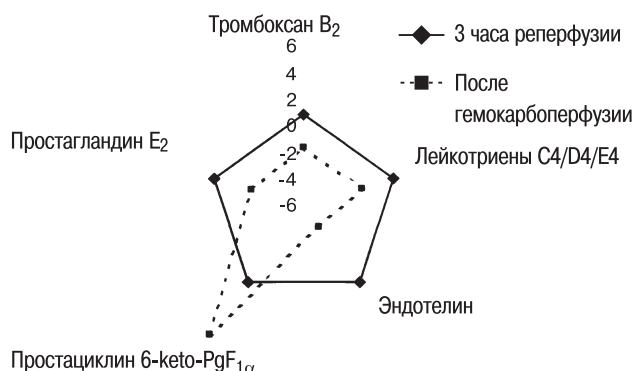


Рис. 4. Динамика изменения концентрации вазоактивных метаболитов при синдроме ишемии — реперфузии конечности методом гемокорбоперфузии на модифицированном сорбенте СКН-1К.

ниже показателей периодов ишемии, реперфузии и даже интактных животных и свидетельствует об эффективном удалении данного метаболита в процессе экстракорпоральной детоксикации (см. рис. 4).

Гемокорбоперфузия на модифицированном натрия гипохлоритом сорбенте СКН-1К приводит также к нормализации концентрации суммарной фракции лейкотриенов C₄/D₄/E₄, которая к окончанию гемокорбоперфузии составляет $6,33 \pm 0,02$ пг/мл и достоверно не отличается от показателя интактных животных ($p < 0,05$) (см. рис. 4).

Что касается динамики содержания вазодилаторов, то при проведении гемокорбоперфузии на модифицированном сорбенте СКН-1К отмечается достоверное возрастание концентрации простациклина 6-keto-PgF_{1α} до $3,01 \pm 0,02$ пг/мл, что приближается к показателям интактных животных и свидетельствует о независимости метаболизма простациклина от действия сорбента (см. рис. 4).

Концентрация простагландина Е₂, несмотря на незначительное снижение в процессе гемокорбоперфузии на модифицированном сорбенте остается, однако, достоверно выше показателя интактных животных. Подобное незначительное снижение концентрации метаболита с вазодилаторными свойствами может рассматриваться как позитивное обстоятельство при лечении синдрома ишемии — реперфузии методом гемокорбоперфузии, поскольку использование модифицированного сорбента не приводит к значительному снижению содержания данного метаболита (см. рис. 4).

Учитывая, что одним из основных механизмов повреждения тканей при синдроме ишемии — реперфузии является накопление оксидантов и продуктов окисления, эффективность гемокорбоперфузии на модифицированном сорбенте, скорей всего, связана не только с непосредственной элиминацией вазоактивных метаболитов, но и с его высокой емкостью поглощения по отношению к продуктам перекисного окисления липидов и свободным радикалам кислорода, что подтверждается результатами исследования продуктов ПОЛ плазмы крови и эритроцитов.

Суммируя полученные данные, можно заключить, что применение гемокорбоперфузии при синдроме ишемии — реперфузии конечностей, позволяет восстанавливать компенсаторные процессы на метаболическом уровне, при этом наилучшие результаты получены при использовании гемосорбента СКН-1К, модифицированного натрия гипохлоритом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Комаров А.Л., Панченко Е.Л., Деев А.Д. и др. Течение перемежающейся хромоты и прогноз больных атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей // *Ангиология и сосудистая хирургия*.— 2000.— № 2.— С. 9–18.
2. Тепляков А.И. и др. Роль молекул клеточных адгезивных и цитокинов в регуляции межклеточных взаимодействий при атеросклерозе // *Ангиология и сосудистая хирургия*.— 1999.— № 3.— С. 11–15.
3. Восканян Ю.Э., Вырвыхвост А.В., Тацкий Ю.П. и др. Отдаленные результаты хирургического лечения поздних окклюзии аортобедренных трансплантатов у больных с рецидивом критической ишемии нижних конечностей // *Ангиология и сосудистая хирургия*.— 2000.— № 4.— С. 81–85.
4. Покровский А.В., Дан В.Н., Чупин А.В., Харазов А.Ф. Вазапостан (простагландин E₁) в комплексном лечении больных с ишемической диабетической стопой. // *Ангиология и сосудистая хирургия*.— 2000.— № 2.— С. 19–26.
5. Болдырев А.Г., Симбирцев А.С., Соколов А.А., Сушко Т.П. и др. Изучение интерлейкинспецифической активности селективных сорбционных материалов на культурах клеток человека // *Эфферентная терапия*.— 2003.— Т. 9, № 1.— С. 60.
6. Лужников Е.А., Гольдфарб Ю.С. Роль гемафереза в детоксикационной терапии острых отравлений // *Эфферентная терапия*.— 2003.— Т. 9, № 1.— С. 98–99.
7. Петросян Э.А., Сухинин А.А., Сергиенко В.И. Оценка детоксицирующих свойств гемосорбентов, модифицированных натрия гипохлоритом // *Эфферентная терапия*.— 2001.— Т. 7, № 2.— С. 34–37.
8. Поконова Ю.В. Активация поверхности углеродных адсорбентов гамма излучением // *Перспективные материалы*.— 1999.— № 2.— С. 78–81.
9. Пасечников В.Д., Тацкий Ю.П., Ивашкин В.Т. и др. Оценка эффективности гемосорбции при реперфузионных повреждениях печени // *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*.— 1996.— № 3.— С. 66–69.
10. Петросян Э.А., Сергиенко В.И., Сухинин А.А., Захарченко И.С. и др. Способ модификации углеродных сорбентов / Патент РФ № 2161987 от 20.01.01.
11. Камышиников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике: Беларусь, 2000.— Т. 1.— 495 с.
12. Казаков Ю.И., Бобков В.В. Прогнозирование риска ишемии левой половины ободочной кишки при реконструкции брюшной аорты и ее ветвей // *Методология флуометрии*.— 1999.— С. 109–121.

Поступила в редакцию 26.06.2006 г.
Рецензент М.Я.Малахова.

УДК 616.61-002.3:615.835.3

ВЛИЯНИЕ ОЗОНОТЕРАПИИ НА МИКРОФЛОРУ МОЧИ, ИММУНОГРАММУ И МИКРОЦИРКУЛЯЦИЮ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ ПИЕЛОНЕФРИТОМ

А.И.Неймарк, А.В.Симашкевич, Н.В.Куклина

Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул, Россия

THE INFLUENCE OF OZONOTHERAPY ON THE MICROFLORA OF URINE, IMMUNOGRAMMA AND MICROCIRCULATION IN KIDNEYS OF SICK PERSONS WITH ACUTE PYELONEPHRITIS

A.I.Neimark, A.V.Simashkevich, N.V.Kuklina

The chair of urology and nephrology, ASMU SEI HPE of Russian Health Services, Barnaul

© А.И.Неймарк, А.В.Симашкевич, Н.В.Куклина, 2006 г.

Обследовано 28 больных с острым пиелонефритом. При этом 15 пациенток получали стандартную консервативную терапию. У 13 больных в сочетании с комплексной терапией проводилась парентеральная озонотерапия с использованием озонированного 0,9% раствора натрия хлорида. В результате отмечены выраженное бактерицидное действие озона и активация клеточного и гуморального звеньев иммунитета. Также на фоне применения озонотерапии происходила нормализация показателей микроциркуляции в почках. Использование озонотерапии в комплексном лечении пиелонефрита позволило уменьшить тяжесть заболевания, количество осложнений, сократить продолжительность лечения и снизить материальные затраты на лечение.

28 sick persons with acute pyelonephritis were examined. Incidentally 15 patients have got standard conservative therapy. 13 patients have got parenteral ozonotherapy with the use of the enriched by ozon 0,9% of natrium chloride solution, in combination with the complex therapy. In the result there was revealed a strongly marked bactericide influence of ozon, as well as activation of cellular and humoral links of immunity. Also on the background of the use of ozonotherapy the normalization of indices of microcirculation in kidneys was determined. The use of ozonotherapy with the complex treatment of pyelonephritis leads to reduction in the severity of disease, the number of complications, to reduction of the duration of treatment and to reduction of money expenditures on the treatment.

ВВЕДЕНИЕ

Пиелонефрит является самым частым заболеванием почек и одной из распространенных болезней инфекционного генеза [1]. В последнее время наблюдается увеличение числа случаев острого пиелонефрита и часто его атипичное течение. Это объясняется не столько улучшением диагностики, сколько снижением эффективности консервативной терапии вследствие возросшей вирулентности микроорганизмов в результате приобретенной ими устойчивости к антибактериальным препаратам, а также изменением течения инфекционного процесса в почке вследствие подавления иммунных реакций организма при антибиотикотерапии [2–4]. При этом увеличивается число гнойных пиелонефритов и рецидивов данного заболевания. По данным урологического отделения городской больницы № 11 г. Барнаула, с 2004 г. по 2005 г., число больных с острым пиелонефритом увеличилось с 408 до 457 (на 19%).

Поэтому постоянно происходит поиск новых методов лечения. В связи с этим наше внимание привлечен озон, который по данным литературы обладает бактерицидным, фунгицидным, противовирусным, иммунокорригирующим, противовоспалительным, дезинтоксикационным действием. Озон оказывает непосредственное воздействие на бактерии, разрушая целостность их оболочки, проникая внутрь микробной клетки и нарушая пролиферацию бактерий. Стимулируется фагоцитоз, за счет увеличения выработки лейкоцитами перекиси водорода. Он повышает энергетику лимфоцитов и моноцитов, тем самым, увеличивая выработку цитокинов и нормализуя нарушенный при пиелонефрите клеточный и гуморальный иммунитет [5]. По данным S.Rilling и соавт. (1987), V.Bocci (1994), P.Richalmi (1995) [6], растворенный озон в норме присутствует в организме, поэтому его использование в терапевтических дозах является абсолютно безопасным.

Целью наших исследований явилось изучение влияния озонотерапии в сочетании с комплексной консервативной терапией на показатели микрофлоры мочи, иммунограммы и микроциркуляции почек у больных с пиелонефритом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Было обследовано 28 женщин больных с острым пиелонефритом находившихся на стационарном лечении. При этом у 16 больных имел место правосторонний процесс, у 12 — левосторонний. Возраст больных колебался от 17 лет до 51 года и в среднем составил $27 \pm 1,6$ года.

У всех больных диагноз был подтвержден данными клинико-лабораторного обследования и данными инструментальных методов обследования (УЗИ почек, обзорная и экскреторная урография). Все больные были разделены на две группы:

1-я группа — 15 больных, которым проводилась традиционная антибактериальная, противовоспалительная, дезинтоксикационная терапия;

2-я группа — 13 больных, которым кроме стандартной терапии в комплекс лечения была включена озонотерапия.

Озонотерапия проводилась с помощью аппарата «Медозонс Б.М.» (Н.Новгород). Курс лечения озоном состоял из 5 внутривенных инфузий озонированного 0,9% раствора натрия хлорида, выполняемых ежедневно в течение 5 дней. Озонированный раствор получали путем прогона озонкислородной газовой смеси, с концентрацией в ней озона 400 мкг/л., через флакон емкостью 400 мл со стерильным изотоническим раствором натрия хлорида, в течение 15 минут. Озонированный изотонический раствор вводили через 3–5 минут после его получения.

Для оценки эффективности проводимой терапии всем больным до и после лечения проводились посев мочи на культуральные среды, иммунологическое обследование и оценка микроциркуляции почек.

Бактериологическое исследование мочи выполнялось в динамике в первый день до лечения, через 2 недели после начатого лечения и через 2 недели после выписки больных из стационара. Диагностической считалась степень бактериурии от 10^5 КОЕ/мл и выше.

Иммунологическое обследование проводилось до лечения и на 7–8-е сутки после лечения. Оценивались показатели клеточного и гуморального иммунитета.

Оценка состояния микроциркуляции в почках осуществлялась косвенным методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ). В основе метода лежит зондирование ткани лазерным излучением. Отраженный от ткани сигнал пропорциона-

лен скорости движения эритроцитов в кровеносном русле. В ходе исследования проводили регистрацию колебаний потока крови в сосудах почек методом флоуметрии [7]. Измерения проводились на аппарате ЛАКК-02 (НПП «Лазма», Москва). Использовались два светопроводимых зонда с красной и инфракрасной областью спектра излучения, с длиной волны 0,63 мкм и 1,15 мкм соответственно. Так как анатомическое расположение почек исключает прямое неинвазивное исследование микроциркуляции крови, решено было оценивать микроциркуляцию в биологически активных точках. Биологические точки имеют точную локализацию и хорошее кровоснабжение.

Зонд с красной областью спектра излучения располагался в позвоночной области (regio vertebralis). Справа в точке V23 (шэнь-шу) на уровне промежутка между остистыми отростками LII и LIII на 1,5 пропорциональных отрезка кнаружи от задней срединной линии (первая боковая линия спины). Слева в точке V21 (вэй-шу) на уровне промежутка между остистыми отростками ThXII и LI на 1,5 пропорциональных отрезка кнаружи от задней срединной линии (первая боковая линия спины). Вторая точка VB25 (цзин-мэнь), располагалась в боковой области, у свободного края XII ребра [8]. В эту точку был установлен зонд с инфракрасной областью излучения.

Также учитывали показания третьей контрольной точки, расположенной в области гребня подвздошной кости, на середине расстояния, не имеющей отношения к проекции почек и других внутренних органов, с зоной наименьшей микроциркуляции.

Диагностическое значение при оценке микроциркуляторного кровотока имеют следующие величины:

M (пф. ед.) — величина среднего потока крови в интервале времени. Характеризует увеличение или уменьшение перфузий.

σ (пФ. ед.) — среднее колебание перфузии относительно M. Характеризует временную изменчивость перфузии.

Kv (%) — отражает состояние микроциркуляции.

Вычисляется по формуле:

$$Kv = \sigma / M \times 100\% .$$

Расчетные параметры M, G, Kv дают общую оценку состоянию микроциркуляции крови.

ЛДФ исследования назначалось до лечения и на 7–8-е сутки после. Для определения нормальных показателей микроциркуляции провели ЛДФ исследование у 15 здоровых людей в возрасте от 18 до 35 лет.

Статистическая обработка материалов проводилась с помощью программы Excel, на персональном компьютере Пентиум 4. На основании

исходных данных вычислялись основные параметры — среднее (M), ошибка средней (m), стандартное отклонение (сигма). Достоверность различий между показателями сравниваемых величин оценивалось по критериям Стьюдента. Различия признавались при значении $p < 0,05$.

Результаты анализа иммунограмм представлены в виде значений $M \pm SD$ (выборочное среднее $\pm$ стандартное отклонение).

Статистический анализ проводили с использованием непараметрических тестов Фишера для несвязанных величин и связанных величин по критерию Вилкоксона (программа JMP 5.1.2 для Windows, SAS Institute Inc., США). За статистически значимые принимали различия при величине $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе структуры микробного состава у больных 1-й группы до лечения монокультура составила 60%, при этом у 2 пациенток была выделена кишечная палочка, у 3 — негемолитический стрептококк, у одной пациентки выявлен эпидермальный стафилококк. Микробные ассоциации были обнаружены у 4 пациенток и составили 40%. Они были представлены в основном сочетанием следующих возбудителей пиелонефрита: кишечной палочкой, эпидермальным стафилококком, негемолитическим стрептококком и энтерококком. В двух случаях посев был стерильным, что составило 13%, в 3 случаях были высеяны патогенные грибы рода *Candida*, что составило 20%.

Через 2 недели после начала лечения в 47% случаев (7 пациенток) посев был стерильным. Монокультура составила 37,5% (у 2 пациенток кишечная палочка, у 1 — негемолитический стрептококк). Микробные ассоциации наблюдались у 5 (62,5%) больных. Через 2 недели после выписки из стационара у 3 (20%) пациенток были выявлены дрожжеподобные грибы рода *Candida*, у 3 (20%) пациенток высеяна монокультура, у 9 (20%) пациенток посев был стерильным. Микробной ассоциации не было выделено ни у одной пациентки.

У больных 2-й группы до лечения монокультура составила 70%, при этом у 3 пациенток было выделена кишечная палочка, у 2 — энтерококк, у 1 — негемолитический стрептококк, у одной пациентки выявлен эпидермальный стафилококк. Микробные ассоциации были обнаружены у 3 пациенток и составили 30% и были представлены в основном сочетанием трех возбудителей пиелонефрита: кишечной палочкой, негемолитическим стрептококком и синегнойной палочкой. В трех случаях посев был стерильным, что составило 23%.

Через 2 недели после начатого лечения в 61,5% случаев (8 пациенток) посев был стерильным. Монокультура составила 60% (у 2 пациенток — негемолитический стрептококк, у 1 — энтерококк). Микробные ассоциации наблюдались у 2 (40%) больных.

Через 2 недели после выписки из стационара у 3 (23%) пациенток были выявлены дрожжеподобные грибы рода *Candida*, у 10 (77%) — посев был стерильным. Патогенных возбудителей пиелонефрита не было выделено ни у одной пациентки.

При исследовании иммунного статуса у больных 1-й и 2-й группы до лечения наблюдалось уменьшение относительного и абсолютного числа Т-лимфоцитов по сравнению с контрольными величинами, т.е. был выявлен дефицит клеточного звена иммунитета. При этом определялся значительный рост Т-лимфоцитов активных. Количество В-лимфоцитов (относительное и абсолютное) также было снижено по сравнению с контрольными величинами, что свидетельствовало о наличии иммунной недостаточности.

Эти сдвиги сочетались с изменением функциональной активности В-лимфоцитов, что проявлялось повышением содержания иммуноглобулинов класса М и класса G. Уровень иммуноглобулинов класса А был снижен. Выявленное снижение ранних субпопуляций Т-лимфоцитов (Т-хелперов) и повышенное содержание восстановленных субпопуляций Т-лимфоцитов (Т-супрессоры) указывало на подавление иммунного ответа. Это, в свою очередь, привело к повышению функциональной активности нейтрофилов, что проявилось в увеличении спонтанного и индуцированного фагоцитоза (НСТ-тест). Возросшее содержание в крови циркулирующих иммунных комплексов и С-реактивного белка позволяет говорить об активации ответной реакции организма на антигены микрофлоры в почках (рис. 1).

Приведенные данные подтверждают, что у больных, страдающих острым пиелонефритом, выявляется выраженный иммунодефицит, характеризующийся в снижении клеточного и гуморального факторов защиты.

После проведенной комплексной терапии у больных 1-й группы отмечалась стимуляция Т-лимфоцитарного звена. При этом абсолютное содержание Т-лимфоцитов достигло показателей нормы. Относительное содержание Т-лимфоцитов также увеличилось, но оставалось ниже контрольных величин. Количество активных Т-лимфоцитов несколько уменьшилось, но не достигло нормы.

Характерна также стимуляция В-лимфоцитарного звена, но и относительное, и абсолютное содержание В-лимфоцитов не достигло контрольных величин. В функциональном отноше-

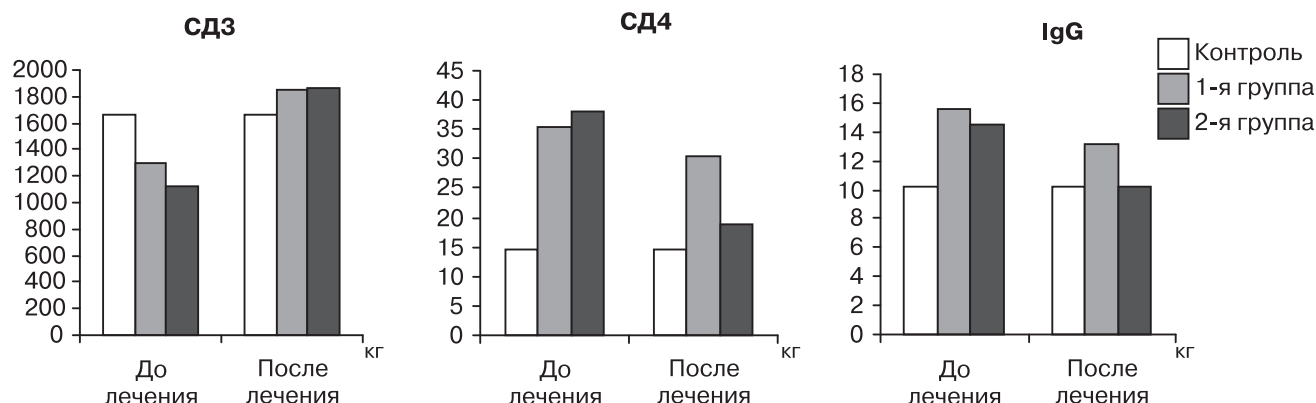


Рис. 1. Показатели иммунограммы (CD3, CD4, IgG) у больных с острым пиелонефритом до и после лечения.

нии отмечалась дальнейшая стимуляция иммуноглобулинов класса М. Уровень иммуноглобулинов класса G снизился, но не достиг контрольных величин. Это свидетельствовало об умеренном росте бактерицидной активности и снижении уровня воспалительного процесса.

Повышения уровня ранних субпопуляций Т-лимфоцитов отмечено не было, наоборот отмечалось дальнейшее снижение этого показателя. Выявлено достоверное снижение восстановленных субпопуляций Т-лимфоцитов, но они не достигли контрольных величин. Это свидетельствовало об умеренной стимуляции иммунитета.

Снизилось содержание циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), но показатель не достиг контрольных величин. Соответственно отмечено уменьшение спонтанного фагоцитоза, но уровень индуцированного фагоцитоза увеличился.

С-реактивный белок после лечения у 14 пациентов был отрицательный и только у 1 больной был резко положительный.

Таким образом, после лечения отмечена активация как клеточного, так и гуморального звеньев иммунитета, но большинство показателей не достигло контрольных величин.

У больных 2-й группы, получавших кроме традиционной консервативной терапии озонированный раствор натрия хлорида, отмечалась стимуляция Т-лимфоцитарного звена. При этом абсолютное содержание Т-лимфоцитов достигло показателей нормы. Относительное содержание Т-лимфоцитов также увеличилось, но оставалось чуть ниже контрольных величин. Количество активных Т-лимфоцитов значительно уменьшилось и практически достигло нормы.

Характерна также стимуляция В-лимфоцитарного звена. При этом абсолютное содержание В-лимфоцитов достигло контрольных величин, а относительное содержание В-лимфоцитов также возросло, но не достигло показателей нормы. В функциональном отношении отмечалась снижение иммуноглобулинов класса М, но этот по-

казатель не достиг контрольных величин. Уровень иммуноглобулинов класса G снизился и достиг контрольных величин. Это свидетельствовало о более высоком росте бактерицидной активности и снижении уровня воспалительного процесса, чем у больных 1-й группы.

Уровень ранних субпопуляций Т-лимфоцитов повысился практически до нормальных величин. Выявлено достоверное снижение восстановленных субпопуляций Т-лимфоцитов, но они не достигли контрольных величин. Это свидетельствовало о стимуляции иммунитета. Снизилось содержание ЦИК, этот показатель практически достиг контрольных величин. Соответственно отмечено уменьшение спонтанного фагоцитоза до нормальных показателей, но уровень индуцированного фагоцитоза, хотя уменьшился, но не достиг контрольных величин.

С-реактивный белок после лечения у 9 пациентов был отрицательный и только у 2 больных был положительный, но данный показатель незначительно отличался от нормы.

Таким образом, после лечения во 2-й группе больных также отмечена активация как клеточного, так и гуморального звеньев иммунитета, но эти изменения были более выраженными.

При исследовании микроциркуляции в почках нами были получены следующие результаты: у больных 1-й и 2-й группы до лечения параметр М в точках VB25 и V 21–23 был значительно снижен, по сравнению с контрольными величинами. Это может говорить о функциональном снижении интенсивности перфузии и ухудшении микроциркуляции в почках при имеющемся воспалении. Повышение на фоне воспаления показателей σ и K_v , свидетельствует об увеличении интенсивности функционирования механизмов активного контроля микроциркуляции (рис. 2).

При оценке данных показателей после лечения у больных 1-й группы отмечалось повышение перфузии и улучшение состояния микроциркуляции, но эти показатели не достигли контрольных величин.

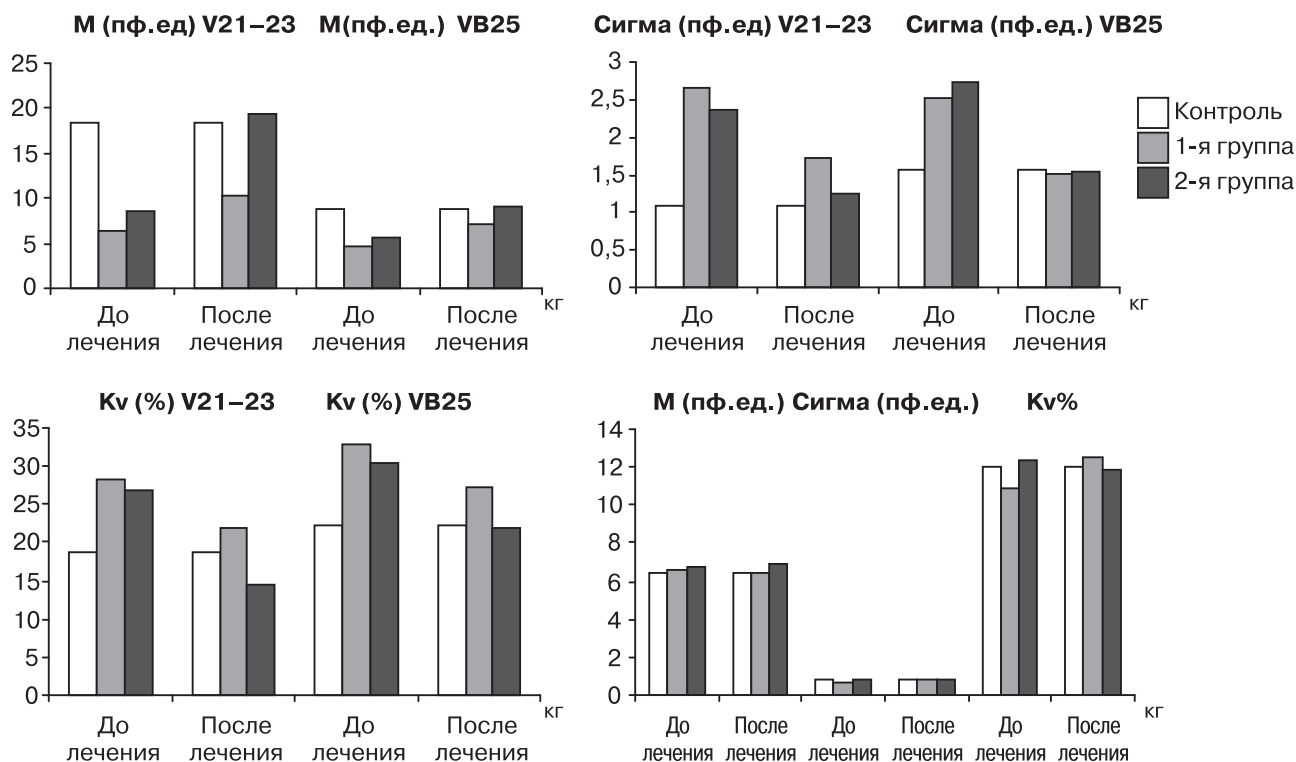


Рис. 2. Показатели микроциркуляции почек у больных с острым пиелонефритом до и после лечения.

У больных 2-й группы также отмечалось повышение перфузии и улучшение состояния микроциркуляции, но эти показатели достигли контрольных величин.

Для определения достоверности полученных результатов нами была взята третья контрольная точка. При исследовании в этой точке во всех группах до и после лечения и в контрольной группе были получены практически одинаковые результаты. Поэтому можно считать, что полученные ранее показатели отражают состояние микроциркуляции в почках, и динамика этих показателей сопряжена с воспалительным процессом.

При проведении озонотерапии из побочных эффектов у 2 пациенток отмечалась тошнота, у 1 — головокружение. Остальные пациентки перенесли данное лечение, без каких либо осложнений.

Таким образом, нами были выявлены такие возбудители пиелонефрита, как кишечная палочка, синегнойная палочка, негемолитический стрептококк, эпидермальный стафилококк и смешанная микрофлора.

Во 2-й группе больных, через 2 недели после лечения посев был стерильным в 61,5% случаев, а в 1-й группе — в 47% случаев. Через 2 недели после выписки из стационара у больных 2-й группы патогенных возбудителей пиелонефрита не было выделено ни у одной пациентки, а в 1-й группе монокультура выделена в 20% случаев.

У больных с острым пиелонефритом также выявлены выраженный иммунодефицит и ухудшение микроциркуляции в почках. На фоне стандартной консервативной терапии у больных отмечена активация клеточного и гуморального звеньев иммунитета, но только абсолютное содержание Т-лимфоцитов достигло контрольных величин. Показатели микроциркуляции также не достигли нормы. Во 2-й группе больных абсолютное содержание Т- и В- лимфоцитов, иммуноглобулинов класса G, С-реактивного белка и НСТ-тест (спонтанный) достигли контрольных величин. Остальные показатели практически достигли показателей нормы. Показатели микроциркуляции в почках достигли контрольных величин.

ВЫВОДЫ

1. Исследование микрофлоры мочи, иммунологическое исследование, и определение микроциркуляции почек являются важными высокоинформативными методами, которые позволяют подобрать патогенетическую терапию и осуществить контроль за эффективностью проводимой терапии.

2. Применение метода парентеральной озонотерапии в комплексном лечении острого пиелонефрита оказывает выраженное бактерицидное действие на возбудителей пиелонефрита, выделенных из мочи. При этом снижается вирулентность микроорганизмов и степень бактериурии.

3. Использование в комплексной терапии озонированного 0,9% раствора натрия хлорида приводит к нормализации большинства показателей иммунной системы. При этом происходит

активация как клеточного, так и гуморального звеньев иммунитета.

4. На фоне озонотерапии происходит нормализация показателей микроциркуляции в почках.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Лопаткин Н.А.* Руководство по урологии: В 2 т.— М.: Медицина, 1998.— Т. 2.
2. *Кузьменко В.В., Авдеев А.И.* Влияние озонированных растворов на микрофлору мочи у больных острым деструктивным пиелонефритом.— Воронеж, 2004.
3. *Копейка А.А., Савицкая К.И., Пономарев В.К., Оболенский В.А.* Характеристика бактериурии при некоторых урологических заболеваниях // Урология и нефрология.— 1995.— № 4.— С. 12–13.
4. *Аль-Шукри С.Х., Горбачев А.Г., Смирнов В.С., Кузьмин И.В.* Иммунное состояние у больных первичным и вторичным хроническим пиелонефритом // Урология и нефрология.— 1996.— № 3.— С. 17–20.
5. *Алехина С.П., Щербатюк Т.Г.* Лимфотропная озонотерапия у больных с хроническим пиелонефритом.— Н.Новгород, 2003.
6. *Масленников О.В., Контוריщикова К.Н.* Руководство по озонотерапии.— Н. Новгород, 2005.
7. *Крупаткин А.И., Сидоров В.В.* Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови.— М.: Медицина, 2005.
8. *Пишель Я.В., Шапиро М.И., Шапиро И.И.* Анатомо-клинический атлас рефлексотерапии.— М.: Медицина, 1991.

Поступила в редакцию 25.09.2006 г.
Рецензент *В.А. Михайлович.*

УДК 615.015.46:615.099:577.14

ПОВЫШЕНИЕ ХИТОЗАНОМ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ОРГАНИЗМА ПРИ ИНТОКСИКАЦИИ ЛИПОПОЛИСАХАРИДОМ *E.coli*

Э.И.Хасина, М.Н.Сзребнева, В.Н.Давыдова, И.М.Ермак
Институт биологии моря, Владивосток, Россия

NON-SPECIFIC IMMUNE RESISTANCE IS INCREASED BY CHITOSAN IN *E.coli* LIPOPOLYSACCHARIDE INTOXICATION

E.I.Khasina, M.N.Sgrebneva, V.N.Davydova, I.M.Ermak
Marine biology institute, Vladivostok, Russia

© Коллектив авторов, 2006 г.

Экспериментальным исследованием установлено повышение хитозаном неспецифической сопротивляемости организма мышей к действию ЛПС *E.coli*. Препарат хитозана вводили внутримышечно в виде 1% геля в дозе 100 мг/кг в течение 5 дней до однократной внутривенной инъекции ЛПС в дозе 1 мг/кг. Хитозан препятствовал инволюции вилочковой железы (тимуса), гипертрофии надпочечников, изменению уровня тиреоидных гормонов и кортикостерона в сыворотке крови, активации гликогенолиза, гликолиза, пероксидации липидов в печени, вызываемых ЛПС *E.coli*.

The objective of the study was to show increase of nonspecific resistance by chitosan under LPS-induced endotoxemia in mice. Chitosan was administrated intragastrally as 1% gel in dose 100 mg/kg during 5 days before intraperitoneal injection of LPS in dose 1 mg/kg. Chitosan prevented LSP-induced involution of thymus, hypertrophy of adrenal glands, changes of level of thyroid hormones and corticosterone in serum, activation of glycogenolysis, glycolysis, lipid peroxidation in liver.

ВВЕДЕНИЕ

Роль бактериальных липополисахаридов (ЛПС), являющихся структурным компонентом клеточной стенки грамотрицательных бактерий, в физиологии и патологии человека достаточно полно рассмотрена в ряде публикаций [1, 2]. Экспериментальные и клинические данные показали, что ЛПС как инфекционный агент оказывает влияние на большинство функциональных систем макроорганизма. Патогенная активность ЛПС при его избытке, когда возможности защитных систем организма истощены, проявляется в острых или вялотекущих воспалительных процессах. Поиск средств, снижающих негативное действие бактериальных эндотоксинов и повышающих неспецифическую резистентность организма к их действию, весьма актуален. Известно, что препараты на основе полисахаридов, одним из которых является хитозан, проявляют бактерицидное действие, в связи с чем нашли применение в антибактериальной терапии [3–5]. Множество фармакологических эффектов хитозана при различных патологиях предполагают повышение неспецифической сопротивляемости организма. Целью работы была проверка данной гипотезы на примере интоксикации животных липополисахаридом *E.coli*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В работе использовались половозрелые беспородные мыши-самцы массой 20–25 г, по 14 животных в каждой группе (кровь и печень объединялись от двух животных в одну пробу в связи с их малыми количествами, соответственно, в каждой группе было по 7 наблюдений). Эндотоксин липополисахарид *E.coli* (ЛПС; Serovar 055:B5, Sigma, USA) вводили однократно внутривенно в дозе 1 мг/кг. Полисахарид хитозан с молекулярной массой 130 кД, степенью ацетилирования 4% и содержанием белка 2% был получен щелочной обработкой хитина из крабов *Paralitodes camchatica Tilsius* по методике, разработанной В.Н.Давыдовой и соавт. [6].

Препарат полисахарида вводили внутримышечно в виде 1% геля в дозе 100 мг/кг в течение 5 дней до введения ЛПС. Через сутки после введения ЛПС в плазме крови определяли кортикостерон (КС) спектрофлуорометрическим методом [7], тироксин (Т4) и трийодтиронин (Т3) с помощью тест-систем «Т4-ИФА-Бест-стрип» и «Т3-ИФА-Бест-стрип» (ЗАО «Вектор-Бест», Россия), глюкозу — «Новоглюк» (ЗАО «Вектор-Бест», Россия); в печени — белок [8], гликоген [9], лактат [10], малоновый диальдегид (МДА) [11] и актив-

ность антиоксидантных ферментов глутатитон-редуктазы (ГлР, КФ 1.6.4.2) [12] и глутатионпероксидазы (ГлП, КФ 1.11.1.9) [13].

Содержание и эвтаназия животных соответствовали требованиям Европейской конвенции по защите экспериментальных животных 86/609 ЕЕС.

Достоверность различий между группами оценивали при помощи t-критерия Стьюдента с использованием программы для статистической обработки данных Statistica for Windows r.5.1 b (StatSoft Inc).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Через сутки после введения ЛПС у мышей наблюдалась четко выраженная стресс-реакция. Прежде всего, отмечались достоверное уменьшение (на 31%) относительной массы тимуса и увеличение (на 16%) относительной массы надпочечников по сравнению с нормой (таблица).

Инволюция вилочковой железы (тимуса) и гипертрофия надпочечников вполне соответствуют

ния. Уровень глюкозы в сыворотке крови был повышен на 26%, одновременно с этим отмечалось снижение (на 32%) содержания гликогена и увеличение (на 33%) количества лактата в печени мышей. Выраженные процессы гликогенолиза и гликолиза в печени указывали на значительные энерготраты в организме мышей, вызванные бактериальным эндотоксином.

Наряду с напряжением эндокринной системы и метаболизма углеводов, неспецифическим составным компонентом стресса является усиление перекисного окисления липидов и ингибирование антиоксидантной системы в тканях. В печени мышей, подвергшихся воздействию ЛПС, было увеличено (на 38%) содержание МДА и снижена активность антиоксидантных ферментов ГлР и ГлП — на 30% и 29% относительно нормы. Подобную мобилизацию различных функциональных систем организма, индуцированную ЛПС, отмечали и другие авторы [2, 14, 15].

Предварительное введение хитозана экспериментальным животным приводило к существенному изменению исследуемых биохимических

Таблица

Влияние хитозана на некоторые показатели стресс-реакции мышей, индуцированной липополисахаридом *E. Coli*.

Показатели	Группы		
	1-я (норма)	2-я (ЛПС)	3-я (ЛПС + хитозан)
Индекс массы внутренних органов, мг/100 г массы тела			
Вилочковая железа (тимус)	130,2±5,2	90,4±3,9*	120,4±5,8**
Надпочечник	15,4±0,31	18,0±0,52*	15,8±0,42**
Сыворотка крови			
КС, мкмоль/л	0,30±0,02	0,41±0,03*	0,33±0,02**
Т ₃ , нмоль/л	1,28±0,07	0,92±0,06*	1,05±0,05
Т ₄ , нмоль/л	50,8±4,2	38,8±3,3*	49,8±3,5**
Глюкоза, ммоль/л	5,0±0,28	6,3±0,42*	5,3±0,30
Печень			
Гликоген, мкмоль/г	215,3±10,8	146,6±8,2*	188,8±11,6**
Лактат, мкмоль/г	1,48±0,07	1,97±0,11*	1,52±0,12**
МДА, нмоль/мг белка	5,2±0,28	7,1±0,53*	6,0±0,42
ГлР, нмоль/(мг белка×мин)	45,8±2,6	32,0±1,6*	40,7±2,9**
ГлП, нмоль/(мг белка×мин)	197,2±17,5	140,1±9,5	179,8±8,6**

Примечание: * — $p < 0,05$ при сравнении групп 1 и 2; ** — $p < 0,05$ при сравнении групп 2 и 3.

триаде Селье (изъязвлений в желудке не наблюдалось) — атрибуту стресс-синдрома в организме. О высокой степени стрессированности мышей после введения ЛПС свидетельствовало снижение уровня тиреоидных гормонов (Т₃ и Т₄) и повышение количества кортикостероидов (кортикостерона) в сыворотке крови на 28%, 24% и 37% соответственно.

Вместе с тем выявлены отчетливые изменения в метаболизме углеводов, как известно, первыми включающимися в энергообеспечение организма в условиях физиологического напряже-

и патоморфологических параметров в крови, печени, тимусе, надпочечниках у мышей с ЛПС-интоксикацией.

Как видно из таблицы, хитозан препятствовал гипертрофии надпочечников и инволюции вилочковой железы (тимуса) и их относительная масса незначительно отличалась от нормы — на 2% и 8% соответственно (в контроле — 17% и 31%). В то же время наблюдалась достоверная разница в содержании КС в плазме крови: в группе, получавшей препарат, оно составляло 110% относительно нормы, а в контрольной

группе мышей (чистый ЛПС) — 137%. Хитозан препятствовал развитию гипофункции щитовидной железы, так как уровень Т₃ и Т₄ в крови незначительно отличался от показателей группы «норма» (на 28% и 24% соответственно) в отличие от контрольной группы («ЛПС»).

Под влиянием полисахарида повышалась резистентность печени к действию ЛПС. Содержание глюкозы в крови, гликогена, лактата, МДА и активность ГлР и ГлП в печени отличались от нормы только на 6%, 12%, 3%, 15%, 11% и 9% (в группе «ЛПС» — 26%, 32%, 33%, 36%, 30% и 29% соответственно). Данные этого эксперимента даже по указанным простым и однозначно трактуемым метаболическим показателям и физиологическим характеристикам адаптации позволяют утверждать, что организм под влиянием хитозана способен противостоять действию бактериального эндотоксина, вызывающего инфекционную патологию.

Ранее нами было установлено, что хитозан повышает резистентность организма при физической нагрузке (плавание до полного утомления), гемической гипоксии, интоксикации пестицидом 2,4-Д [16, 17]. Вместе с тем показано, что при введении хитозана интактным животным отмечался гормонально-метаболический сдвиг, который выражался в повышении глюкокортикоидов в крови и активации гликогенолиза и гликолиза в печени. Так, под действием хитозана увеличивалось содержание кортикостерона, лактата и глюкозы в крови, а уровень гликогена в печени снижался [16]. Выявленные биохимические изменения находятся в пределах адаптационного напряжения систем гомеостаза и направлены на подстройку метаболизма в сторону увеличения энергетического и пластического потенциала и стартовых возможностей организма. Такие изменения соответствуют феномену гормезиса — повышению резистентности организма к сильным стрессорам предварительным воздействием на организм более слабыми.

Данные настоящего исследования согласуются со сведениями о повышении хитозаном резистентности пчел, инфицированных продуцентом *Bacillus thuringiensis* var. *thuringiensis*, увеличением продолжительности жизни пчел, препятствии пероксидации липидов, поддержании окислительно-восстановительных процессов на оптимальном уровне [4].

Механизм действия хитозана, повышающего неспецифическую сопротивляемость организма к действию ЛПС, нуждается в дополнительном экспериментальном изучении. На сегодняшний день появились доказательства непосредственного влияния хитозана на процесс синтеза белка в гепатоцитах, являющегося определяющим в развитии восстановительных реакций клеточных систем органов и в формировании их резистентности [18].

Протективное действие катионного полимера хитозана при бактериальной эндотоксемии объясняют его взаимодействием с макромолекулами ЛПС, несущими на своей поверхности отрицательный заряд [5]. Действительно, было показано, что хитозан способен образовывать с ЛПС комплексы, что приводит к значительному уменьшению токсичности последнего [6].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Повышение адаптационных возможностей организма в условиях бактериальной интоксикации связано, по-видимому, не только с образованием комплекса хитозана с ЛПС, но и непосредственным влиянием полисахарида на состояние эндокринной системы и метаболизма в тканях. Полученные данные и анализ литературы аргументируют целесообразность применения хитозана при превентивных мероприятиях, направленных на предотвращение или уменьшение эндокринно-метаболических нарушений и повышении неспецифической резистентности организма при интоксикации ЛПС *E.coli*.

ЛИТЕРАТУРА

1. Яковлев М.Ю. «Эндотоксиновая агрессия» как предболезнь или универсальный фактор патогенеза заболеваний человека и животных // Успехи соврем. биол.— 2003.— Т. 123, № 1.— С. 31–40.
2. Bik W., Wolinska-Witort E., Chmielowska M. et al. Vasoactive intestinal peptide can modulate immune and endocrine responses during lipopolysaccharide-induced acute inflammation // Neuroimmunomodulation.— 2004.— Vol. 11.— P. 358–364.
3. Байтукалов Т.А., Богословская О.А., Ольховская И.П. и др. Регенерирующая активность и антибактериальный эффект низкомолекулярного хитозана // Изв. РАН.: Сер. биол.— 2005.— № 6.— С. 659–663.
4. Салтыкова Е.С., Поскряков А.В., Николенко А.Г., Хайруллин Р.М. Иммуномодулирующее действие хитоолигосахаридов на медоносную пчелу *Apis mellifera* // Журн. эвол. биохим. и физиол.— 2000.— Т. 36, № 5.— С. 395–400.
5. Kumar M.N.V.R. A review of chitin and chitosan application // React. Funct. Polymers.— 2000.— Vol. 46.— P. 1–27.

6. Давыдова В.Н., Ермак И.М., Горбач В.И. и др. Взаимодействие бактериальных эндотоксинов с хитозаном. Влияние структуры эндотоксина, молекулярной массы хитозана и ионной силы раствора на процесс комплексообразования // Биохимия.— 2000.— Т. 65, вып. 9.— С. 1278–1287.
7. De Moor P., Stoeno O., Raskin M., Hehorix A. Fluorimetric determination of the plasma 11-hydrocorticosteroids in man // Acta Endocrinol.— 1960.— Vol. 33, № 2.— P. 297–307.
8. Lowry O.H., Rosenbrought N.J., Farr A.L., Randall R.I. Protein measurement with the Folin phenol reagent // J. biol. Chem.— 1951.— Vol. 193, № 1.— P. 265–275.
9. Seifter S., Dayton S., Novic B., Muntwyler E. The estimation of glycogen with the anthrone reagent // Arch. Biochem.— 1950.— Vol. 25, № 1.— P. 191–200.
10. Hohorst H.J. Bestimmung mit Lactate-Dehydrogenase und NAD // Methoden der enzymatischen Analyse.— 1970.— Bd. 2.— S. 1425–1429.
11. Hunter F.E., Gebecki J.M., Hoffsten P.E. et al. Swelling and lysis of rat liver mitochondria induced by ferrous ions // J. biol.Chem.— 1963.— Vol. 238, № 3.— P. 828–835.
12. Carlberg Y., Mannerwik B. Purification and characterization of the flavoenzyme glutathione reductase from rat liver // J. biol. Chem.— 1975.— Vol. 250, № 14.— P. 5475–5480.
13. Pierce S., Tappel A.L. Glutathione peroxidase activities from rat liver // Biochim. Biophys. Acta.— 1978.— Vol. 523, № 1.— P. 27–36.
14. Raina N., Matsui J., Jeejeebhoy K.N. Nutritional and metabolic effects of the endotoxin bacterial lipopolysaccharide in orally and parenterally fed rats // Am. J. Clin. Nutr.— 2000.— Vol. 71.— P. 835–843.
15. Zhang C., Walker L.M., Hinson J.A., Mayeux P.R. Oxidant stress in rat liver after lipopolysaccharide administration: effect of inducible nitric-oxide synthase inhibition // J. Pharmacol. Exp. Ther.— 2000.— Vol. 293.— P. 968–972.
16. Сгребнева М.Н., Давыдова В.Н., Хасина Э.И., Ермак И.М. Коррекция хитозаном функциональных нарушений в печени при интоксикации организма 2,4-Д // Актуальные проблемы биологии, медицины и экологии: Сб. науч. работ.— Томск: СГМУ, 2004.— С. 286–288.
17. Хасина Э.И., Сгребнева М.Н., Ермак И.М., Горбач В.И. Хитозан и неспецифическая резистентность организма // Вестник ДВО РАН.— 2005.— № 1.— С. 62–71.
18. Сгребнева М.Н., Хасина Э.И., Оводова Р.Г. и др. Влияние полисахаридов зостерана и хитозана на белоксинтезирующую функцию гепатоцитов // Электрон. журн. «Исследовано в России».— 2004.— 211.— С. 2230–2239. <http://zhurnal.ape.relarn.ru/articles/2004/211.pdf>

Поступила в редакцию 24.06.2006 г.
Рецензент Н.А.Беляков.

УДК 616.381-002:612.398.13/.145

АНАЛИЗ ЭФФЕРЕНТНЫХ СВОЙСТВ ЦЕРУЛОПЛАЗМИНА И АЛЬФА-1-КИСЛОГО ГЛИКОПРОТЕИНА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ПЕРИТОНИТЕ

М.В.Осиков, Л.В.Кривохижина, А.В.Мальцев

Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования
«Челябинская государственная медицинская академия Федерального агентства
по здравоохранению и социальному развитию», Челябинск, Россия

EVALUATION OF EFFERENT PROPERTIES OF ALPHA-1-ACID GLYCOPROTEIN AND CERULOPLASMIN IN EXPERIMENTAL PERITONITIS

M.V.Osikov, L.V.Krivohizhina, A.V.Malcev

State educational institution of higher professional education «Chelyabinsk state medical academy
of Federal agency of heal care and social development», Chelyabinsk, Russia

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

На 65 белых нелинейных крысах оценены эфферентные свойства церулоплазмина и альфа-1-кислого гликопротеина при экспериментальном септическом перитоните. Септический перитонит вызывали однократным внутривентральным введением аутокаловой суспензии. Через 72 часа оценивали содержание веществ низкой и средней молекулярной массы в плазме и эритроцитах, сорбционную способность и кислотную резистентность эритроцитов. Установлено, что церулоплазмин в суммарной дозе 40 мг/кг снижает содержание веществ низкой и средней молекулярной массы в плазме крови и нормализует состояние мембраны эритроцита по показателям кислотной резистентности. Альфа-1-кислый гликопротеин в суммарной дозе 300 мг/кг эфферентными и протекторными по отношению к мембране эритроцита свойствами не обладает.

Efferent properties of ceruloplasmine and alpha-1-acid glycoprotein in experimental septic peritonitis were studied in 65 white wild-type rats. Septic peritonitis was induced by auto-faecal injection. Within 72 hours the levels of low and middle molecular weight substances were measured in plasma and red blood cells, as well as sorptional capacity and acidic resistance of red blood cells. Ceruloplasmine in total dose of 40 mg/kg lead to reduction in low and middle molecular weight substances in plasma and normalization of red blood cells membrane acidic resistance. Alpha-1-acid glycoprotein in a total dose of 300 mg/kg demonstrated no efferent and membrane protective properties.

ВВЕДЕНИЕ

Перитонит остается одной из актуальных проблем современной хирургии, что обусловлено высокой летальностью больных при этой патологии, достигающей, по данным ведущих отечественных клиник 50% и более. По мнению ряда исследователей, ведущим фактором патогенеза перитонита является эндогенная интоксикация [1]. Однако попытки выделить специфический субстрат эндотоксикоза безуспешны. Вероятно, здесь следует говорить о действии комплекса токсичных веществ, которые в настоящее время объединяют в группу веществ низкой и средней молекулярной массы (ВНиМ). Эфферентная терапия является обязательным компонентом комплексного лечения перитонита. В связи с этим, весьма перспективным может

быть применение биологически активных веществ эндогенного происхождения, в т. ч. реактантов острой фазы, концентрация которых при перитоните возрастает. Представителями реактантов острой фазы являются церулоплазмин (ЦП) и альфа-1-кислый гликопротеин (КГП). Они полифункциональны: ЦП обладает антиоксидантными и противовоспалительными действиями, а КГП проявляет иммуномодулирующие и антиапоптотические свойства [2–4]. Показан положительный эффект применения ЦП и КГП при некоторых состояниях, сопровождающихся эндогенной интоксикацией [5, 6]. ЦП и КГП являются продуктами переработки донорской крови и обладают низкой токсичностью и минимумом побочных эффектов. Указанные качества ЦП и КГП делают их весьма перспективными для клинического применения при перитоните.

Цель работы — исследовать влияние ЦП и КГП на показатели эндогенной интоксикации при экспериментальном перитоните.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты выполнены на 65 белых нелинейных крысах-самцах массой 220–240 г, случайным образом разделенных на 4 группы:

1-я группа — интактные животные;

2-я группа — животные с септическим перитонитом (СП);

3-я группа — животные, которым на фоне СП вводили ЦП;

4-я группа — животные, которым на фоне СП вводили КГП.

СП вызывали внутрибрюшинным введением 10% аутокаловой суспензии с добавлением 1% аутокрови в объеме 1 мл/100 г массы тела. Интактным животным вводили эквивалентное количество изотонического раствора. Развитие СП верифицировали по динамике суточной температуры тела, лейкоцитарной реакции в периферической крови, составу перитонеального выпота. ЦП (НПО «Иммунопрепарат», Уфа) вводили внутрибрюшинно в дозе 20 мг/кг, КГП (препарат «Орозин», Челябинская областная станция переливания крови) — в дозе 150 мг/кг дважды: в момент индукции перитонита и через 48 часов в связи с данными о периоде полувыведения препаратов [4, 6].

Исследования проводили через 72 часа от индукции перитонита — во время максимально выраженных проявлений перитонита. Оценивали следующие показатели: степень интоксикации (СИ) в плазме и эритроцитах, сорбционную способность эритроцитов (ССЭ), кислотную резистентность эритроцитов (КРЭ). СИ определяли по содержанию ВНиСМ в плазме крови и на эритроцитах [7]. Регистрацию спектра поглощения супернатантов плазмы крови и эритроцитов проводили в интервале длин

волн 238–302 нм. Участок спектрограммы 238–258 нм относили к катаболическому пулу (КП), а 264–302 нм — к элиминационному пулу (ЭП) ВНиСМ.

Резистентность мембран эритроцитов к соляной кислоте определяли по методу, описанному в работе И.Тодорова [8] с построением кислотных эритрограмм, на которых выделяли время начала гемолиза (ВНГ), время начала максимального гемолиза (ВНМГ), время максимального гемолиза (ВМГ), уровень максимального гемолиза (УМГ), общее время гемолиза (ОВГ). ССЭ по отношению к красителю метиленовому синему определяли по методу [9].

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета прикладных программ «Statistica v. 6.0 for Windows». Для описания результатов использовали M — среднее значение признака, s — среднее квадратичное отклонение, характеристику выборки представляли в формате $M(s)$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что манифестация СП сопровождалась развитием синдрома эндогенной интоксикации. Так, в плазме крови и эритроцитах накапливались ВНиСМ (таблица).

Отмечено увеличение СИ плазмы крови и эритроцитов за счет катаболического и элиминационного пулов ВНиСМ при большей заинтересованности элиминационного. Прирост содержания ВНиСМ на поверхности эритроцитов был более выражен, чем в плазме (8,3% против 5,9%). Кроме того, возрастала сорбционная способность эритроцитов. Зафиксировано изменение показателей кислотной резистентности эритроцитов, что свидетельствует о структурно-функциональной перестройке мембран клеток. Эритрограмма сдвигалась вправо (рис. 1).

Гемолиз при СП начинался и достигал максимального значения позже. Установлено стати-

Таблица

Влияние церулоплазмينا и альфа-1-кислого гликопротеина на показатели эндогенной интоксикации при септическом перитоните ($M(s)$)

Показатели	Группы животных			
	1-я (n = 18)	2-я (n = 12)	3-я (n = 13)	4-я (n = 12)
СИ плазмы крови, у. е.	15,86 (1,89)	16,81 (0,22)*(WW)	15,90 (0,70)**	17,58 (1,99)
КП плазмы крови, у. е.	12,23 (1,26)	12,55 (0,06)*(WW)	12,34 (0,35)	13,26 (0,99)
ЭП плазмы крови, у. е.	3,63 (0,87)	4,23 (0,24)*	3,56 (0,36)**	4,32 (1,04)
СИ эритроцитов, у. е.	32,08 (3,14)	34,74 (1,33)*	38,18 (2,77)**(t)	35,80 (1,73)
КП эритроцитов, у. е.	19,14 (1,64)	20,49 (0,65)*	22,82 (1,42)**(t)	20,82 (0,95)
ЭП эритроцитов, у. е.	12,94 (1,65)	14,25 (0,74)	16,06 (1,42)**(t)	14,98 (0,91)
ССЭ, %	6,44 (1,38)	8,78 (0,99)*	8,37 (2,01)	8,60 (0,53)

* — $p < 0,05$ при сравнении с 1-й группой, ** — $p < 0,05$ при сравнении со 2-й группой по критерию Манна — Уитни, t-критерию Стьюдента, WW-критерию Вальда — Вольфовитца.

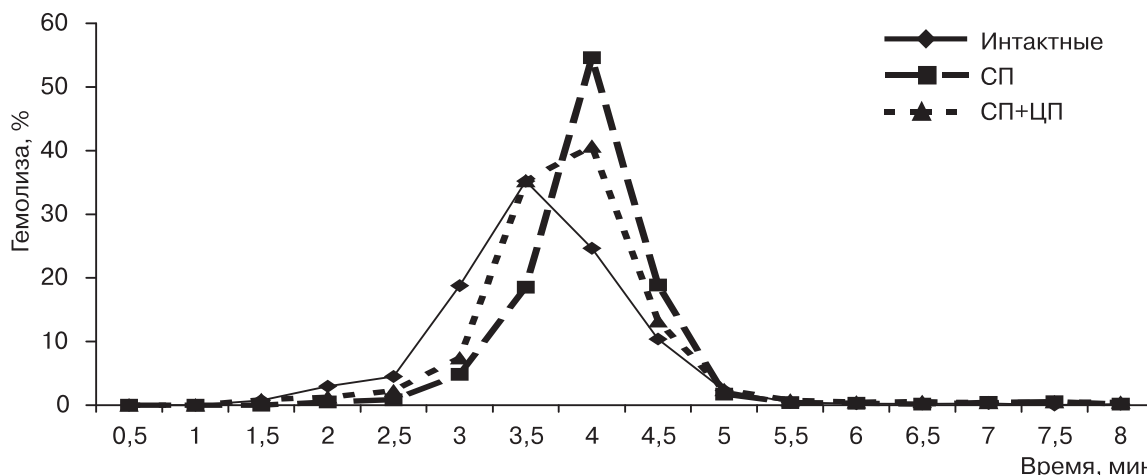


Рис. 1. Влияние церулоплазмينا на кислотно-резистентность эритроцитов при септическом перитоните.

стически значимое удлинение ВНГ (2,92 (0,53) против 2,27 (0,32) у интактных животных), ВНМГ (3,36 (0,38) против 2,87 (0,35) у интактных животных), ВМГ (4,00 (0,29) против 3,40 (0,47) у интактных животных). Имелась тенденция к повышению максимального процента гемолиза. Вероятно, при СП происходит быстрая элиминация из кровеносного русла эритроцитов со сниженной резистентностью, в том числе кислотной, и их замена на более устойчивые клетки из костномозговых и других депо.

Таким образом, происходит селекция популяции эритроцитов в периферической крови. Узкая с высоким подъемом кривая на кислотной эритрограмме при СП указывает на гибель большого количества эритроцитов за небольшой промежуток времени и свидетельствует об относительной однородности популяции эритроцитов.

Применение ЦП на фоне СП приводило к снижению СИ плазмы крови за счет элиминационного пула и повышению СИ эритроцитов за счет катаболического и элиминационного пулов (см. таблицу). Отмеченное дезинтоксикационное действие ЦП, по всей видимости, обусло-

влено перераспределением ВНиСМ из плазмы крови на эритроциты. СС эритроцитов достоверно не изменялась. Отмечено смещение эритрограммы влево, снижение максимального процента гемолиза, вид кривой при этом приближается по форме к таковой у интактных животных (см. рис. 1). Гемолиз начинался раньше, что подтверждается снижением ВНГ (2,00 (0,41) против 2,92 (0,53) при СП), длительность гемолиза значительно увеличивалась — наблюдалось повышение ОВГ (12,13 (3,47) против 7,71 (2,97) при СП), т. е. происходило расширение эритрограммы в обе стороны.

Отмеченные эффекты ЦП, с одной стороны, являются отражением его антиоксидантных и мембранопротекторных свойств, что приводит к сохранению в кровотоке клеток со сниженной резистентностью, а с другой — следствием перераспределения ВНиСМ из плазмы крови на эритроциты, что в целом формирует гетерогенный состав эритроцитов в периферической крови.

Применение КГП при СП не приводило к достоверному изменению СИ плазмы, СИ эритроцитов, СС эритроцитов (см. таблицу). Показате-

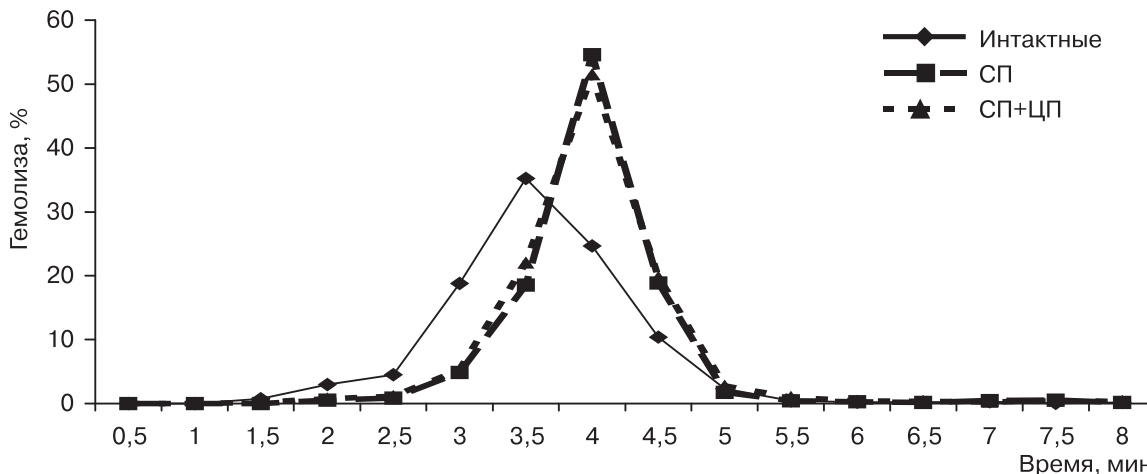


Рис. 2. Влияние альфа-1-кислого гликопротеина на кислотно-резистентность эритроцитов при септическом перитоните.

ли КРЭ под влиянием КГП статистически значимо не изменялись (рис. 2).

Таким образом, у КГП при СП дезинтоксикационный и протекторный по отношению к мембране эритроцита эффекты отсутствовали.

ВЫВОДЫ

1. Развитие экспериментального септического перитонита приводит к развитию синдрома эндогенной интоксикации, что проявляется

накоплением ВНиСМ в плазме крови и эритроцитах и снижением устойчивости мембран эритроцитов.

2. Церулоплазмин в суммарной дозе 40 мг/кг обладает эфферентными свойствами при септическом перитоните, что выражается в снижении количества ВНиСМ в плазме крови.

3. Альфа-1-кислый гликопротеин в суммарной дозе 300 мг/кг не обладает дезинтоксикационными свойствами при септическом перитоните.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гостищев В.К., Сажин В.П., Авдовенко А.Л. Перитонит.— М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002.— 240 с.
2. Sorrenson J., Ohlson M., Bjornson A. et al. Orosomucoid has a cAMP-dependent effect on human endothelial cells and inhibits the action of histamine // Amer. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.— 2000.— Vol. 278.— P. H1725–H1731.
3. Пухальский А.Л., Шмарина Г.В., Калашикова Е.А. и др. Влияние полусинтетического аналога альфа-1-кислого гликопротеина на иммуномодулирующую и противовоспалительную активность природного гликопротеина // Бюлл. эксперим. биол. и мед.— 2000.— Т. 129, № 5.— С. 567–570.
4. Крайнова Т.А. Церулоплазмин: биологические свойства и клиническое применение.— Н.Новгород: Издательство НГМА, 2000.— 32с.
5. Hochepted T., van Molle W., Berger F.G. et al. Involvement of the Acute Phase Protein Alpha-1-Acid Glycoprotein in Nonspecific Resistance to a Lethal Gram-negative Infection // J. biol. Chem.— 2000.— Vol. 275, № 20.— P. 14903–14909.
6. Fournier T., Medjoubi N., Porquet D. Alpha-1-acid glycoprotein // Biochim. Biophys. Acta.— 2000.— Vol. 1482, № 1–2.— P.157–171.
7. Оболенский С.В., Малахова М.Я. Лабораторная диагностика интоксикаций в практике интенсивной терапии.— СПб., 1991.— 16 с.
8. Тодоров Й. Клинические лабораторные исследования в педиатрии.— София: Медицина и физкультура, 1968.— 1064 с.
9. Тогойбаев А.А., Кургузкин А.В., Рикун И.В. и др. Способ диагностики эндогенной интоксикации // Лаб. дело.— 1988.— № 9.— С. 22–24.

Поступила в редакции 4.09.2006 г.
Рецензент А.М.Зайчик.

УДК 615.849.19+618.146-006

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НИЗКОЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ЖЕНЩИН С ЦЕРВИКАЛЬНОЙ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ НЕОПЛАЗИЕЙ

Н.А.Михайлова, В.Т.Долгих, Т.В.Трещева, С.Б.Глатко, Т.И.Долгих

Омская государственная медицинская академия; Омский областной клинический онкологический диспансер, Россия

LOW-ENERGY LASER EMISSION APPLICATION IN COMPLEX TREATMENT OF WOMEN WITH CERVICAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASMA

N.A.Mikhaylova, V.T.Dolgikh, T.V.Trescheva, S.B.Glatko, T.I.Dolgikh

Omsk State Medical Academy, Omsk regional oncology clinic, Russia

© Коллектив авторов, 2006 г.

С использованием комплекса клинических, лабораторных, биофизических, морфологических и микробиологических методов обследовано 112 женщин репродуктивного периода с цервикальной интраэпителиальной неоплазией шейки матки. Установлено, что использование низкоэнергетического лазерного излучения в импульсном режиме при лечении предопухолевой патологии шейки матки является патогенетически обоснованным и эффективным методом, который в 82,4% случаев способствует полной регрессии цервикальной интраэпителиальной неоплазии, отсутствию рецидива заболевания, быстрой и качественной эпителизации шейки матки.

112 women of a reproductive age with cervical intraepithelial neoplasia were examined using clinical, laboratory, biophysical, morphologic and microbiological methods. It was shown that in pulse mode laser emission application for pretumor pathology in cervix of the uterus treatment is well-founded and effective method which in 82,4% of cases contributed to the total regression of cervical intraepithelial neoplasia, recurrence lack rapid and high-grade uterus epithelization.

ВВЕДЕНИЕ

Эпидемиологические и молекулярно-биологические данные свидетельствуют о том, что ведущее место в опухолевой трансформации эпителия шейки матки у женщин репродуктивного периода принадлежит высокоонкогенным типам папилломавирусов [1–4]. К факторам, инициирующим развитие рака шейки матки, относят вирус простого герпеса 2-го типа, цитомегаловирус, хламидии, неспецифическую микрофлору [5, 6]. Персистенция хронического генитального инфекта способствует нарушению микробиотоза влагалища, что поддерживает воспалительный процесс в шейке матки и приводит к изменению функционально-морфологических свойств эпителия [7]. Нарушения в системе иммунной защиты снижает противовирусную резистентность, усугубляя течение и исход заболевания [8, 9]. Современные лечебные технологии направлены на удаление патологически измененной ткани при цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN) и не предусматривают системного противовирусно-

го воздействия на внутриклеточные механизмы репликации вируса, что приводит к рецидивам заболевания [10–12]. Одним из направлений в лечении заболеваний шейки матки является использование низкоэнергетического лазерного излучения, оказывающего противовоспалительное, иммуномодулирующее действие, улучшающего обменные процессы и восстанавливающего репаративные процессы в тканях [13, 14] и не оказывающего онкостимулирующего влияния [15].

С учетом изложенного выше назрела необходимость изучения использования излучения низкоэнергетического лазера в комплексной терапии женщин репродуктивного периода с цервикальной интраэпителиальной неоплазией, ассоциированной с инфекцией.

Цель настоящего исследования — разработать и оценить клиническую эффективность этиотропной и патогенетической терапии женщин репродуктивного периода с цервикальной интраэпителиальной неоплазией с учетом инициирующих факторов и кофакторов онкогенеза.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проанализированы результаты обследования и лечения 112 женщин репродуктивного периода с цервикальной интраэпителиальной неоплазией шейки матки. Средний возраст больных составил $32,2 \pm 0,8$ года. Жительниц города было 68 человек (60,7%), жительниц села — 44 человека (39,3%). Диагноз устанавливали на основании гинекологического, лабораторного обследования больных, цитологического исследования соскобов из цервикального канала, патоморфологического исследования биоптатов шейки матки, ультразвукового сканирования органов малого таза, а также определения ДНК высокоонкогенных типов папилломавируса, хламидий, уреаплазм, вируса простого герпеса 2-го типа, цитомегаловируса в биоптатах шейки матки, методом полимеразной цепной реакции.

В основную группу (1-я группа) включено 68 женщин с гистологически подтвержденным диагнозом цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN), которым проводилась этиотропная и патогенетическая терапия с использованием низкоэнергетического лазерного излучения.

2-ю группу (группа сравнения) составили 40 больных, получавших стандартное лечение по поводу цервикальной интраэпителиальной неоплазии — удаление патологически измененной ткани шейки матки методом диатермоэлектроэксцизии (ДЭЭ).

Пациентки 1-й и 2-й групп не различались по возрасту и характеру инфицирования.

Группа контроля — 36 женщин, не имевших клинических и цитологических признаков патологии шейки матки.

Принимая во внимание, что излучение лазера инфракрасного диапазона глубоко (до 6 см) проникает в ткани, и тем самым, способствует транспорту лекарственных средств к очагу повреждения, обладает бактерицидным действием, улучшает обменные процессы в тканях, стимулирует факторы неспецифической защиты организма [13, 14], мы посчитали целесообразным его применение до хирургического удаления патологически измененной ткани шейки матки.

В основной группе больным в сочетании с антибактериальными и противовирусными лекарственными препаратами проводилось воздействие излучением низкоэнергетического лазера (НИЛИ) полупроводникового типа «Мустанг-био» с длиной волны 0,89 мкм, частотой излучения импульса 80 Гц, мощностью 6 Вт, в импульсном режиме. Параметры энергетического облучения и доза НИЛИ были оптимальны для получения необходимого терапевтического эффекта, в частности улучшения микроциркуляции в тканях шейки матки. Для доставки излучения

к шейке матки применялась контактная методика с использованием гинекологической насадки. Параллельно с контактной методикой проводили стимуляцию иммунной системы путем чрескожного воздействия на стволовые клетки костного мозга матричным излучателем. Лечение начинали на 5–7-й день менструального цикла, курс — 10 сеансов.

Пациентки с сопутствующими злокачественными новообразованиями других локализаций, фиброзно-кистозной мастопатией, миомой матки, гиперпластическим процессом эндометрия, кистами яичников, генитальным и экстрагенитальным эндометриозом в комплексное лечение не включались.

Показанием к диатермоэлектроэксцизии была тяжелая степень цервикальной интраэпителиальной неоплазии, а также сочетание цервикальной интраэпителиальной неоплазии легкой и умеренной степени с большим размером эктопии (псевдоэрозии) или с кистозно-расширенными железами и рубцовой деформацией шейки матки.

Результаты лечения оценивались через месяц после окончания терапии по совокупности результатов клинических и лабораторных данных. Подобный подход дает максимально надежное представление о результатах лечения, так как полученные результаты могут искажаться через больший промежуток времени в связи с возможностью реинфицирования.

В группу выздоравливающих включали женщин, у которых не подтверждалось методом полимеразной цепной реакции наличие инфекций, выявленных до лечения, не установлено прогрессирования патологического процесса за 2-летний период наблюдения и отсутствовали рецидивы патологии шейки матки. Возникновение осложнений после удаления патологического очага, рецидивы и прогрессирование патологии шейки матки за период наблюдения рассматривали как неудовлетворительные результаты терапии.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Впервые диагноз цервикальной интраэпителиальной неоплазии был поставлен 70 больным (62,5%) из 112 обследованных. Рецидив заболевания выявлен у 22 женщин (19,6%), а у 20 женщин (17,9%) предопухольные изменения шейки матки развились в периоде ее эпителизации через 1–3 месяца после применения деструктивных методов лечения фоновой патологии (криодеструкции и диатермокоагуляции). Цервикальная интраэпителиальная неоплазия тяжелой степени (CIN III) выявлена у 44 наблюдаемых (39,3%), средней степени тяжести (CIN II) у 46 пациенток (36,1%) и легкой степени (CIN I) у 22 наблюдаемых (19,6%).

Наибольший удельный вес предраковая патология имела в возрастной группе 36–45 лет (42,8% случаев). При этом выявлена обратная, средней силы корреляционная связь между возрастом пациенток и степенью CIN ($r = -0,44$, $p < 0,01$), т. е. чем моложе возраст больной, тем тяжелее степень цервикальной неоплазии. Развитие CIN после хирургических вмешательств (криодеструкция, диатермокоагуляция) наблюдалось чаще (в 43,8% случаев) среди пациенток в возрастной группе до 25 лет и коррелировало с микст-инфицированием ($r = +0,86$, $p < 0,001$).

По результатам ДНК-тестирования в исследуемом материале у пациенток с предопуховым процессом шейки матки идентифицировано присутствие инфекционного агента. Моноинфицирование обнаружено у 34 пациенток (30,4%), а микст-инфицирование — у 78 пациенток (69,6%). Инфицированных высокоонкогенными типами папилломавирусов было всего 52 пациентки (46,4%). Во всех случаях высокоонкогенные типы папилломавирусов контаминировали с другими инфектами и не встречались как моноинфекция.

Результаты наблюдения за клиническим течением раннего послеоперационного периода представлены в табл. 1, из которой следует, что статистически значимым было различие по продолжительности отторжения струпа и эпителизации шейки матки между группами.

Комплексный подход к лечению способствовал сокращению сроков отторжения струпа на 3 дня и периода полной эпителизации шейки матки на 10 дней по сравнению с больными, получавшими только диатермоэксцизию (ДЭЭ) ($p < 0,001$), что позволило заканчивать лечение до наступления очередной менструации, что может расцениваться как профилактика эндометриоза. Кроме этого, отмечено, что в послеоперационном периоде осложнения, связанные с обострением хронических воспалительных процессов в придатках, нагноением послеоперационного струпа, кровотечением после отторжения струпа, чаще встречались у больных 2-й группы ($p < 0,001$).

Анализируя результаты цитологического исследования мазков-соскобов из цервикального канала, установлено, что в основной группе пациенток, получавших комплексную терапию с применением излучения лазера, мазков по Папаниколау II класса (цитограмма воспаления) было в 2,5 раза меньше, чем у больных, которым применялась только диатермоэлектроексцизия. Однако в процессе динамического наблюдения через 6 месяцев и более обнаружено, что у пациенток основной подгруппы количество мазков II класса увеличилось. Подобная ситуация могла сложиться из-за возможности реинфицирования (рис. 1).

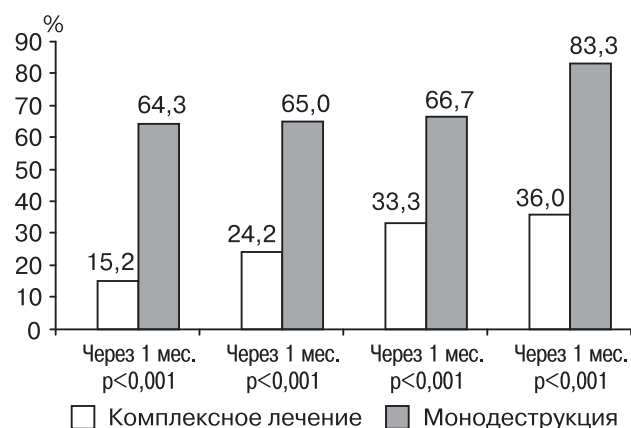


Рис. 1. Удельный вес мазков II типа по Папаниколау (с воспалительными изменениями) при цитологическом исследовании после лечения больных с CIN (в %).

Морфологическое исследование серийно-ступенчатых срезов после удаления патологически измененной ткани шейки матки выявило, что в 82,4% случаев у больных с предраком после комплексного лечения с применением лазеротерапии отмечался полный регресс цервикальных интраэпителиальных изменений и исчезновение лимфоцитарной и гистиоцитарной инфильтрации подлежащей стромы ($p < 0,001$). У 17,6% больных 1-й группы регресс был неполным, во фрагменте шейки матки после диатермоэлектроексцизии сохранялись участки CIN I–II степени с воспали-

Таблица 1

Течение послеоперационного периода у больных с цервикальной интраэпителиальной неоплазией шейки матки ($M \pm m$)

Течение послеоперационного периода	Комплексное лечение (n = 68)	Диатермоэксцизия (n = 40)
Отторжение струпа, сутки	$9,5 \pm 0,2$	$12,5 \pm 0,2^{***}$
Продолжительность эпителизации, сутки	$30,9 \pm 0,3$	$41,1 \pm 0,28^{***}$
Нагноение струпа	0,0	8 (20,0%) ^{***}
Кровотечение	0,0	4 (10,0%) [*]
Воспаление придатков	0,0	6 (15,0%) ^{**}

Примечание: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$ (различия статистически значимы в сравнении с группой, получавшей комплексное лечение; критерий Вилкоксона — Манна — Уитни; метод углового преобразования Фишера).

тельной инфильтрацией подлежащей стромы, но при этом имел место очаговый ее характер.

У 60,0% больных 2-й группы после лечения только методом монодеструкции регресса цервикальной интраэпителиальной неоплазии не отмечено (табл. 2).

При проведении контрольного молекулярно-биологического тестирования после комплексной терапии в материале из цервикального канала у 56 женщин (82,4% случаев) фрагменты хламидий, уреаплазм, вируса простого герпеса 2-го типа, цитомегаловируса не определялись. Папилломавирус 16-го типа сохранялся у 8 женщин (11,7% случаев) и 18-го типа — у 4 женщин (5,9% случаев).

Степень регресса цервикальной интраэпителиальной неоплазии находилась в обратной корреляционной связи с результатом ПЦР-тестирования, выполненного после лечения ($r = -0,72$, $p < 0,001$). Это позволяет констатировать, что предопухолевые изменения шейки матки у женщин репродуктивного периода развивались на фоне моно- и микст-инфекции, что не исключает возможности возникновения ложной патоморфологической картины предрака. Учитывая, что вирусиндуцированная онкопатология приводит к нарушению выработки клетками γ -IFN, мы оценили состояние данного показателя до и после комплексного лечения у больных с предопухолевыми изменениями шейки матки (табл. 3).

Из полученных данных видно, что после проведения комплексного лечения отмечается увеличение продукции индуцированного γ -IFN, однако значения этого параметра остаются ниже, чем в контрольной группе, что может быть связа-

но с снижением способности иммунокомпетентных клеток оперативно синтезировать γ -IFN.

За период наблюдения у пациенток после комплексного лечения с применением лазеротерапии рецидивы цервикальной интраэпителиальной неоплазии не отмечены по сравнению с подгруппой больных, получавших только монодеструкцию, где рецидив заболевания составил 10% и был выявлен уже в период эпителизации шейки матки с прогрессированием ее патологических изменений в более тяжелые. В группе больных, получавших комплексное лечение, осложнений не отмечено.

ВЫВОДЫ

1. Комплексная терапия женщин репродуктивного периода с применением инфракрасного излучения лазера полупроводникового типа (с длиной волны 0,89 нм) на стадии предрака шейки матки способствует полной регрессии цервикальной интраэпителиальной неоплазии в 82,4% случаев, отсутствию рецидива заболевания, быстрой и качественной эпителизации шейки матки, повышению неспецифической резистентности организма. Кроме этого, имеется резерв экономического эффекта, связанный с уменьшением числа осложнений в послеоперационном периоде и сокращением сроков нетрудоспособности пациенток.

2. Комплексный подход, включающий в себя этиотропную и патогенетическую терапию с применением низкоэнергетического лазерного излучения, можно считать высокоэффективным методом лечения женщин репродуктивного периода с предопухоловой патологией шейки матки.

Таблица 2

Результаты исследования серийно-ступенчатых срезов биоптатов шейки матки больных с цервикальной интраэпителиальной неоплазией после лечения

Характер регрессии CIN	Комплексное лечение (n = 68)	Диатермоэксцизия (n = 40)
Полный регресс	56 (82,4%)*	4 (10,0%)
Очаговый регресс	12 (17,6%)	12 (30,0%)
Регресс отсутствовал	0,0*	24 (60,0)

Примечание: * — $p < 0,001$ (различия статистически значимы с подгруппой получавшей только монодеструкцию; метод углового преобразования Фишера).

Таблица 3

Изменение параметров интерферонового статуса (pg/ml) больных, получавших комплексное лечение по поводу цервикальной интраэпителиальной неоплазии ($M \pm m$)

Показатели	Контроль (n=30)	Комплексное лечение			
		n	до лечения	n	после лечения
IFN-a сывороточный	16,9 $\pm$ 0,48	23	10,6,9 $\pm$ 0,74	14	19,3 $\pm$ 1,10**, ^
IFN-g спонтанный	21,7 $\pm$ 0,91	23	23,3 $\pm$ 1,57	14	31,9 $\pm$ 2,00*
IFN-g индуцированный	1379,6 $\pm$ 88,15	23	213,9 $\pm$ 11,79	19	861,6 $\pm$ 30,52**, ^^

Примечание: * — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$ (статистически значимые различия до и после комплексного лечения);

^ — $p < 0,05$; ^^ — $p < 0,001$ (статистически значимые различия с контролем).

ЛИТЕРАТУРА

1. Киселев Ф.Л. Вирусы папилломы человека как этиологический фактор рака шейки матки: значение для практики здравоохранения // Вопросы вирусологии.— 1997.— Т. 42, № 6.— С. 248–251.
2. Козаченко В.П. Диагностика и лечение эпителиальных дисплазий и преинвазивной карциномы шейки матки // Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы.— М.: МЕДпресс, 2000.— С. 139–152.
3. Southern S.A., Herrington C.S. Molecular events in uterine cervical cancer // Sex. Transm. Infect.— 1998.— Vol. 74.— P. 101–109.
4. Ledger W.J., Jeremis J., Witkin S.S. Treating for high-risk human papillomavirus types will become a standart of clinical care // Amer. J. Obstet. Gynecol.— 2000.— Vol. 182, № 4.— P. 860–865.
5. Минкина Г.Н., Манухин И.Б., Франк Г.А. Предрак шейки матки.— М., 2001.— 118 с.
6. Новиков А.И., Кононов А.В., Ваганова И.Г. Инфекции, передаваемые половым путем, и экзоцервикс.— М., 2002.— 176 с.
7. Кононов А.В. Эволюция инфекционного цервицита: взгляд патолога на проблему // Генитальные инфекции и патология шейки матки.— Омск, 2004.
8. Манухин И.Б., Минкина Г.Н., Пинегин Б.В. и др. Иммуноterapia папилломавирусной инфекции шейки матки // Акуш. и гин.— 1998.— № 3.— С. 24–26.
9. Hausen H. Papillomaviruses causing cancer: enasion from host-cell control in early events in carcinogenesis // J. nat. Cancer Inst.— 2000.— Vol. 92, № 9.— P. 690–698.
10. Прилепская В.Н., Кондриков Н.И. Значение вируса папилломы человека в развитии диспластических процессов шейки матки // Гинекология для практических врачей.— 2000.— Т. 2, № 3.— С. 80–82.
11. Auburn K.J. Treatment of HPV-infection // Clinics in Lad. Med.— 2000.— Vol. 20, № 2.— P. 407–421.
12. Perez L.A. Genital HPV: Links to Cervical cancer, Treatment and Prevention // Clinical. Lab. Sci.— 2001.— Vol. 14, № 3.— P. 183–186.
13. Козлов В.И., Буйлин В.А. Лазеротерапия с применением ЯЛМ «Мустанг».— М.: Аспект пресс, 1995.— 19 с.
14. Ковалев М.И. Низкоэнергетическое и высокоэнергетическое лазерное излучение в акушерстве и гинекологии.— М., 2000.— 170 с.
15. Кабисов Р.К., Соколов В.В., Манейлова М.В., Чиссов В.И. Лазерная терапия в клинической онкологии (перспективы и реальность) // Лазер и здоровье.— М., 1999.

Поступила в редакцию 20.02.2006 г.
Рецензент М.М.Сафронова.

УДК 546.41:547.458.88:577.118

ВЛИЯНИЕ АЛЬГИНАТА КАЛЬЦИЯ И ПЕКТИНА НА УРОВЕНЬ МАКРО- И МИКРОЭЛЕМЕНТОВ

О.В.Савченко

Институт биологии моря им. А.В.Жирмунского ДВО РАН, Владивосток, Россия

INFLUENCE OF CALCIUM ALGINATE AND PECTIN ON THE LEVELS OF MACRO- AND MICRO-ELEMENTS

O. V.Savchenko

Marine biology institute named after A.V.Zhirmunskiy, Vladivostok, Russia

© О.В.Савченко, 2006 г.

В течение трех месяцев изучалось влияние полисахаридов на уровень элементов в крови и органах крыс. Уровень Ca, P, Mg, Fe, Na и K был определен в сыворотке крови; Cu, Fe, Mn, Zn, Mg и Ca — в печени, сердце и бедренной кости. Установлено, что исследованные препараты — альгинат кальция и низкоэтерифицированные пектины, не оказывают негативного действия на обмен данных элементов у крыс.

The effect of polysaccharides on level of elements in blood and some organs was studied during 3 months in rats. The contents of Ca, P, Mg, Fe, Na and K were detected in serum. The contents of Cu, Fe, Mn, Zn, Mg and Ca were determined in liver, heart and thigh-bone. It was found that the calcium alginate and both low-etherification pectins have no negative action on turnover of these elements in rats.

ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия в связи с загрязнением окружающей среды и поступлением в организм избыточных количеств тяжелых металлов и радионуклидов получила развитие относительно новая область медицины — экологическая. Одним из направлений экологической медицины является изучение веществ и создание на их основе препаратов, обладающих способностью связывать и выводить из организма токсические соединения.

Перспективным классом для изучения являются некрахмальные полисахариды, в частности, пектины и альгинаты — альгиновая кислота, альгинат натрия и кальция. Некрахмальные полисахариды, такие как целлюлоза, гемицеллюлоза, гумми, пектины, альгинаты, слизи, объединяют в группу энтеросорбентов или пищевых волокон [1, 2]. Пищевые волокна устойчивы к действию ферментов желудка и тонкой кишки и подвергаются бактериальной ферментации в толстой кишке. Многообразие биологических эффектов волокон связано с наличием в их молекуле гидроксильных и карбоксильных групп, обуславливающих их водозадерживающие, ионообменные и адсорбционные свойства [3].

Важным преимуществом полисахаридов может стать возможность их длительного применения без появления побочных эффектов. Но некоторые авторы отмечают, что длительное потребление пищевых волокон влияет на баланс микро-

элементов и витаминов, снижая их содержание в организме [4–7]. Этот эффект особенно характерен для отрубей, содержащих фитат, ингибирующих всасывание железа и цинка. В связи с этим при обогащении диет волокнами рекомендуется дополнительно вводить минеральные нутриенты и витамины [8]. Следует, однако, отметить, что указанные эффекты были обнаружены при применении довольно больших доз пищевых волокон и не всеми авторами. Так, в эксперименте на животных была выявлена только тенденция к снижению содержания витаминов группы В и С в крови при добавлении в диету пшеничных отрубей, а пектины и микрокристаллическая целлюлоза никакого влияния не оказали [9].

Цель нашей работы состояла в изучении влияния длительного введения полисахаридов на баланс микроэлементов в крови и внутренних органах крыс.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнялась на взрослых крысах самцах с исходной массой тела 100–120 г. Все эксперименты были выполнены в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных», утвержденными приказом Минздрава СССР № 577 от 12.08.1977 г.

Животные получали обычную физиологически полноценную диету и были разделены на четыре группы: контрольную и три экспериментальные.

Крысы в экспериментальных группах получали альгинат кальция и два низкоэтерифицированных пектина — пектин и пектат кальция. На протяжении трех месяцев животным экспериментальных групп ежедневно энтерально вводили полисахариды в дозе 0,2 г/(кг×сут) за час до кормления.

Через 30 и 90 суток животных декапитировали под легким эфирным наркозом. В сыворотке крови определяли уровень кальция, фосфора, магния, железа, натрия и калия. В печени, почках, сердце и бедренной кости определяли концентрацию меди (Cu), железа (Fe), марганца (Mn), цинка (Zn), магния (Mg) и кальция (Ca).

Альгинат кальция, низкоэтерифицированный пектин и пектат кальция предоставлены НПФ «Востокфарм». Массовая доля уруновых кислот в альгинате кальция составляет 70–75%, средняя молекулярная масса — 200 кД. Концентрация чистого галактуронана в пектате кальция — 60,5%, степень этерификации около 1,5%. Характеристическая вязкость 160 мл/г галактуронана.

Концентрация чистого галактуронана у низкоэтерифицированного пектина составляет 67–68%, степень этерификации около 2,5%. Характеристическая вязкость 201 мл/г галактуронана, средняя молекулярная масса — 205 кД.

В сыворотке крови калий и натрий определяли методом пламенной фотометрии [10], магний, железо и фосфор спектрофотометрическим методом [10, 11], кальций — с помощью диагностического набора «Лаксма» (Чехия).

Определение меди, железа, марганца, цинка, магния и кальция в печени, почках, сердце и бедренной кости проводили на атомно-абсорбционном спектрофотометре «Shimadzu AA-610S».

Статистическую обработку результатов производили с использованием средней арифметической и ее стандартной ошибки с помощью пакета статистических программ Statistica for Windows r. 5.1b (StatSoft Inc.).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Через месяц после начала эксперимента концентрация кальция, магния, фосфора, железа, натрия и калия в сыворотке крови в группах животных, получавших альгинат кальция и пектат кальция, достоверно не отличалась от аналогичных показателей в контрольной группе. У животных, получавших низкоэтерифицированный пектин, содержание фосфора, магния и калия в среднем оставалось на уровне контрольных значений. Уровень кальция и железа достоверно увеличился соответственно на 10,6% и 37,6%, а натрия уменьшился на 4,2% по сравнению с контрольными значениями (табл. 1).

В бедренной кости, печени, почках и сердце концентрация меди, железа, марганца, цинка,

магния и кальция в группах, получавших исследуемые вещества, не отличалась от аналогичных показателей контрольных животных (табл. 2).

Через три месяца у животных, получавших полисахариды, содержание в сыворотке крови фосфора и калия не отличалось от контрольной группы. В группе крыс, получавших альгинат кальция, концентрация кальция была достоверно выше на 14,8%, а натрия и магния меньше чем в контроле соответственно на 13,6%, и 12%. Содержание железа уменьшилось на 16,8%, но эти изменения были недостоверными.

В группе, получавшей низкоэтерифицированный пектин, уровень кальция был достоверно выше на 9,2%, натрия меньше на 14,4% и железа на 17,9%. У животных, получавших три месяца пектат кальция, содержание кальция по сравнению с контрольной группой было достоверно выше на 15,8%, а натрия, железа и магния меньше на 10,8%, 17,3% и 17,9% соответственно (см. табл. 1). В бедренной кости, печени, почках и сердце концентрация меди, железа, марганца, цинка, магния и кальция в группах, получавших полисахариды, не отличалась от аналогичных показателей контрольных животных (табл. 3).

Для проведения длительного наблюдения была выбрана доза 0,2 г/(кг×сут), которую обосновали следующим образом. Рекомендованное большинством специалистов-диетологов потребление суммарных пищевых волокон должно быть не менее 30 г/сут, а биологически активные добавки на основе пищевых волокон должны назначаться в количестве не более 5% суточной потребности, то есть 1,5 г/сут или примерно 0,02 г/кг массы тела (человека 70 кг). Мы увеличили эту дозу в 10 раз, что составило 0,2 г/кг, и с этой дозой проводили эксперименты.

3-месячный прием альгината кальция и низкоэтерифицированных пектинов не оказал влияния на количество элементов в исследованных внутренних органах и бедренной кости. Увеличение содержания кальция в сыворотке крови у животных экспериментальных групп, указывает на позитивное влияние исследуемых полисахаридов на кальциевый обмен. Снижение уровня натрия рассматривается нами как важное положительное действие данных веществ. Эти эффекты заслуживают внимания, учитывая роль микроэлементов в развитии ряда заболеваний, например, натрия в патогенезе гипертонической болезни. С другой стороны, полученные данные о динамике содержания микро- и макроэлементов в крови при длительном приеме альгината кальция и низкоэтерифицированных пектинов, учитывая снижение уровня магния и железа, важны для определения сроков назначения препаратов энтеросорбционного действия. Вместе с тем, следует подчеркнуть, что значения всех до-

Таблица 1

Уровень кальция, фосфора, магния, железа, натрия и калия в крови крыс ($M \pm m$)

Группы	Показатели					
	Ca (ммоль/л)	P (ммоль/л)	Mg (ммоль/л)	Fe (мкмоль/л)	Na (мэкв/л)	K (мэкв/л)
Альгинат кальция						
<i>30-й день эксперимента</i>						
Контрольная группа	2,17±0,05	2,17±0,12	0,80±0,04	28,2±0,96	138,2±1,18	7,26 ± 0,12
Опытная группа	2,29±0,05	2,28 ± 0,05	0,85±0,04	29,4±1,64	135,6±2,18	7,11 ± 0,13
<i>90-й день эксперимента</i>						
Контрольная группа	1,96±0,01	2,01±0,07	0,75±0,02	24,04±1,07	155,08±3,57	6,94±0,07
Опытная группа	2,25±0,03*	2,15±0,08	0,66±0,03*	20,0±1,72	134,02±4,83*	6,73±0,16
Низкоэтерифицированный пектин						
<i>30-й день эксперимента</i>						
Контрольная группа	2,17±0,05	2,16 ± 0,12	0,80±0,04	28,20±0,96	138,22±1,18	7,22±0,15
Опытная группа	2,40±0,04*	2,23 ± 0,04	0,80±0,02	38,80±1,13*	132,45±0,52*	7,32±0,19
<i>90-й день эксперимента</i>						
Контрольная группа	1,96±0,01	2,01±0,07	0,75±0,02	24,0±1,07	155,0±3,57	6,90±0,08
Опытная группа	2,14±0,02*	2,07±0,02	0,75±0,01	19,7±1,42*	132,75±0,83*	6,58±0,12
Пектат кальция						
<i>30-й день эксперимента</i>						
Контрольная группа	2,17±0,05	2,16±0,12	0,80±0,04	28,20±0,96	138,22±1,18	7,23±0,15
Опытная группа	2,22±0,06	2,24±0,04	0,83±0,06	28,76±1,73	137,12±2,47	7,19±0,15
<i>90-й день эксперимента</i>						
Контрольная группа	1,96±0,01	2,01±0,07	0,78±0,02	24,06±1,11	155,08±3,75	6,90±0,08
Опытная группа	2,27±0,05*	2,15±0,08	0,64±0,03*	19,8±1,74*	138,35±4,92*	6,88±0,27

* — достоверно по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$).

Таблица 2

Содержание металлов во внутренних органах и костях крыс, получавших полисахариды в течение месяца ($M \pm m$)

Группы животных	Показатели					
	Cu (мкг/г)	Fe (мкг/г)	Mn (мкг/г)	Zn (мкг/г)	Mg (мкг/г)	Ca (мкг/г)
Бедренная кость						
Контрольная группа	4,7±0,4	89,4±6,2	6,4±0,4	149,1±6,8	2668,3±43,6	85,5±4,6
Н/э пектин	5,0±0,5	78,3±6,9	5,9±0,2	150,6±9,2	2598,5±41,7	84,2±7,3
Альгинат кальция	4,4±0,4	91,7±8,4	6,1±0,3	152,2±10,7	2604,2±49,9	88,4±8,2
Пектат кальция	4,6±0,4	84,6±8,8	6,2±0,3	146,4±8,5	2551,0±40,8	86,8±8,1
Печень						
Контрольная группа	13,6±0,4	528,5±39,3	6,3±0,4	52,5±2,7	790,2±46,3	26,4±4,2
Н/э пектин	14,2±0,7	487,2±32,6	6,0±0,5	49,8±3,6	844,4±42,8	28,8±5,7
Альгинат кальция	14,8±1,2	491,3±34,8	5,9±0,5	55,2±3,9	768,1±44,7	28,2±5,6
Пектат кальция	13,5±0,9	570,1±46,9	6,4±0,6	54,7±3,8	770,1±50,4	29,8±5,0
Почки						
Контрольная группа	18,1±0,7	247,2±16,9	2,9±0,3	67,3±4,5	879,1±37,3	38,8±2,8
Н/э пектин	22,3±1,4	266,3±22,8	3,2±0,4	77,2±7,8	907,3±64,8	36,9±3,7
Альгинат кальция	20,6±1,6	259,7±21,0	2,8±0,4	64,8±6,9	855,7±56,2	42,2±4,4
Пектат кальция	17,8±1,2	240,3±18,1	3,0±0,5	66,9±6,7	894,0±58,9	40,1±4,3
Сердце						
Контрольная группа	22,8±1,3	358,4±23,6	2,4±0,3	62,8±3,7	1005,5±48,1	49,9±4,4
Н/э пектин	18,3±1,8	374,1±34,7	2,8±0,4	60,4±6,1	932,3±68,4	46,6±4,9
Альгинат кальция	24,2±2,1	348,2±27,7	2,8±0,4	66,8±4,9	970,4±61,9	51,9±5,0
Пектат кальция	23,6±1,5	339,3±20,4	2,6±0,3	58,7±5,9	1012,2±69,8	48,2±4,9

Таблица 3

**Содержание металлов во внутренних органах и костях крыс, получавших полисахариды
в течение 3 месяцев (M±m)**

Группы животных	Показатели					
	Cu (мкг/г)	Fe (мкг/г)	Mn (мкг/г)	Zn (мкг/г)	Mg (мкг/г)	Ca (мкг/г)
Бедренная кость						
Контрольная группа	4,8±0,5	93,5±6,2	6,8±0,6	155,3±9,2	2772,1±75,2	80,3±6,8
Н/э пектин	4,9±0,5	88,4±7,0	6,9±0,8	140,4±7,8	2672,7±66,8	79,9±6,0
Альгинат кальция	4,6±0,4	81,2±7,6	5,9±0,7	159,1±9,5	2559,6±60,5	90,3±7,6
Пектат кальция	5,0±0,5	94,8±8,2	6,6±0,6	149,9±9,3	2872,5±78,4	92,6±8,6
Печень						
Контрольная группа	14,2±0,8	567,3±45,6	5,8±0,5	58,4±4,3	821,5±66,5	30,2±3,8
Н/э пектин	15,1±1,1	520,5±44,2	6,4±0,6	50,3±5,1	798,6±69,3	29,3±4,5
Альгинат кальция	14,0±0,9	501,6±34,8	6,0±0,6	49,6±3,9	808,4±55,8	32,7±4,5
Пектат кальция	14,5±0,8	498,1±49,9	5,9±0,6	60,8±3,8	799,3±68,3	33,2±4,8
Почки						
Контрольная группа	18,1±0,7	247,2±16,9	2,9±0,3	67,3±4,5	879,1±37,3	40,1±3,9
Н/э пектин	22,3±1,4	266,3±22,8	3,2±0,4	77,2±7,8	907,3±64,8	42,2±4,0
Альгинат кальция	20,6±1,6	259,7±21,0	2,8±0,4	64,8±6,9	855,7±56,2	45,3±4,7
Пектат кальция	17,8±1,2	240,3±18,1	3,0±0,5	66,9±6,7	894,0±58,9	48,5±4,8
Сердце						
Контрольная группа	25,4±2,1	370,6±32,4	3,5±0,4	73,2±5,9	940,7±66,8	50,5±5,3
Н/э пектин	22,5±2,0	356,5±35,4	2,9±0,3	77,5±6,8	1120,2±93,5	44,9±5,1
Альгинат кальция	26,3±3,0	338,5±31,8	3,1±0,3	82,6±7,1	894,3±78,5	60,3±6,1
Пектат кальция	26,0±2,8	368,7±34,6	3,3±0,4	70,5±7,0	911,5±72,3	59,6±6,0

стойверно изменившихся показателей оставались в реакциях нормограммы для данного вида животных. Это свидетельствует о мягком воздействии исследуемых препаратов, которое характерно для лечебно-профилактических эффектов полисахаридов [3].

ВЫВОДЫ

1. Исследованные препараты, производные альгинатов и пектинов, не оказывают негативного действия на обмен микро- и макроэлементов в организме.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Asp N.G.* Definition and analysis of dietary fibre // J. clin. Invest.— 1987.— № 129.— P. 16–20.
2. *Дудкин М.С., Щелкунев Л.Ф.* Об использовании термина «пищевые волокна» и их классификация // Вопр. питания.— 1997.— № 3.— С. 42–43.
3. *Хотимченко Ю.С., Одинцова М.В., Ковалев В.В.* Полисорбовит.— Томск: НТЛ, 2001.— 132 с.
4. *Ванштейн С.Г., Масик А.М.* Пищевые волокна в профилактической и лечебной медицине // М.: ВНИИМИ, 1985. Вып. 3, сер. Терапия.— 81 с.
5. *Бекул Е.А., Горунова Н.Н.* Значение пищевых волокон в питании // Клин. мед.— 1987.— Т. 65, № 2.— С. 123–127.
6. *Schwartz R., Apgar B., Wien E.* Apparent absorption and retention of Ca, Cu, Mg, Mn and Zn from a diet containing bran // Amer. J. Clin. Nutr.— 1986.— Vol. 43, № 3.— P. 444–445.
7. *El-Zoghbi M., Sitohy M.Z.* Mineral absorption by albino rats as affected by some types of dietary pectins with different degrees of esterification // Nahrung.— 2001.— Vol. 45, № 2.— С. 114–117.
8. *Hegsted D.M.* Dietary standards — guidelines for prevention of deficiency or prescription for total health // J. Nutr.— 1986.— Vol. 116, № 3.— P. 478–481.
9. *Богданов Н.В., Москаленко С.В., Кайшева Н.Ш. и др.* Получение и изучение физико-химических и гепатопротекторных свойств пектиновых веществ // Хим.-фарм. журн.— 1997.— № 6.— С. 28–29.
10. *Портяная Н.И., Осипенко Б.Г., Москадынова П.А., Новохатская Н.К.* Биохимические исследования в токсикологическом эксперименте.— Иркутск: Изд. Иркутского университета, 1990.— 216 с.
11. *Унифицированные методы лабораторных исследований. Методы исследования минерального обмена* // Лаб. дело.— 1977.— № 5.— С. 302–305.

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

УДК 616-08:661.741.112:615.099

ПРИМЕНЕНИЕ ДАЛАРГИНА, РЕФОРТАНА И МЕСТНОГО ТРАНСМЕМБРАННОГО РАНЕВОГО ДИАЛИЗА В КОМПЛЕКСНОЙ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ ОТРАВЛЕНИЕМ УКСУСНОЙ КИСЛОТОЙ

С.В.Гребенников, Е.А.Попова, А.А.Попов

«Красноярская государственная медицинская академия», Россия

APPLICATION OF DALARGIN, REFORTAN AND LOCAL TRANSMEMBRANE WOUND DIALYSIS IN COMPLEX INTENSIVE THERAPY OF PATIENTS WITH ACUTE POISONING WITH THE ACETIC ACID

S.V.Grebennikov, E.A.Popova, A.A.Popov

Krasnoyarsk state medical academy, Russia

© С.В.Гребенников, Е.А.Попова, А.А.Попов, 2006 г.

Проанализированы данные о 120 больных с острым отравлением уксусной кислотой. Отмечено, что применение даларгина, 10% раствора рефортана и местного трансмембранного раневого диализа в комплексной интенсивной терапии больных с острым отравлением уксусной кислотой улучшает состояние центральной и периферической гемодинамики, что способствует уменьшению продолжительности экзотоксического шока. Местные проявления острого отравления уксусной кислотой в виде химического ожога пищевода и желудка на фоне применения местного трансмембранного раневого диализа купируются в значительно более ранние сроки. В целом предлагаемая терапия позволяет снизить количество осложнений и летальных исходов.

The data on 120 patients with acute poisoning with acetic acid were analysed. Application of dalargin, 10% solution of refortan and local transmembrane wound dialysis in complex intensive therapy of patients with acute poisoning with acetic acid improved the condition of central and peripheral hemodynamic and promoted reduction of duration of exotoxic shock. Local manifestations of acute poisoning with acetic acid as a chemical burn of gullet and stomach on a background of application of local transmembrane wound dialysis were prevented in considerably earlier terms. As a whole suggested therapy allows to reduce complications and lethal outcomes.

ВВЕДЕНИЕ

Острые отравления химическими веществами прижигающего действия имеют широкое распространение как в мире, так и в России, при этом до сих пор летальность составляет от 4,5% до 26–40% [1–5].

Современные методы интенсивной терапии у больных при острых отравлениях предполагают использование экстракорпоральных методов гемокоррекции. В то же время пик летальности от химических веществ прижигающего действия приходится на первые сутки, когда у большинства больных развивается внутрисосудистый гемолиз и экзотоксический шок, который в значительной степени ограничивает применение методов активной детоксикации [3, 6].

Исходя из сказанного, одной из актуальных задач современной реаниматологии и токсиколо-

логии является улучшение интенсивной терапии экзотоксикозов и экзотоксического шока при остром отравлении уксусной кислотой.

Одним из путей повышения эффективности лечения данной категории больных является использование в схемах интенсивной терапии нейрорепептида — даларгина, гидроксипропилированных крахмалов (рефортана).

Специфика этиологии и патогенеза острого отравления уксусной кислотой заставляет искать методы лечения, основанные на непосредственном воздействии лекарственных веществ на слизистую оболочку пищевода, поврежденную уксусной кислотой, с этих позиций мы посчитали обоснованным применение местного трансмембранного раневого диализа пищевода. Способность полупроницаемых мембран проводить детоксикацию и местное лечение обусловлена диализом, т.е. способом удаления токсичных суб-

станций (электролитов и неэлектролитов) из растворов коллоидных и высокомолекулярных веществ, основанном на свойствах некоторых мембран пропускать молекулы и ионы, и задерживать коллоидные частицы и макромолекулы [7, 8]. Мембрана играет роль «молекулярного сита», производящего разделение веществ в зависимости от молекулярных размеров: диоксидин, лидокаин, дексаметазон, некоторые антибиотики имеют молекулярную массу до 1500, поэтому свободно проходят через мембрану, реополиглукин (молекулярная масса 30 000–40 000) поры мембраны (размер поры 1,5–3 нм) не пропускают. При этом имеется возможность избирательного удаления из послеоперационной раны токсических веществ, медиаторов воспаления (кинины, цитокины в основном имеют молекулярную массу до 2500, пептиды с молекулярной массой до 10 000) и в тоже время сохранить наиболее важные факторы регенерации, активизировать антимикробные и восстановительные способности организма [7, 9].

Стремление к повышению эффективности лечения у пациентов с острым отравлением уксусной кислотой навело нас на мысль, что интенсивная терапия должна отвечать следующим требованиям:

1. Быть дифференцированной в зависимости от тяжести отравления.
2. Носить комплексный характер, т.е. она должна включать в себя местное лечение раневой поверхности, нормализацию центральной, периферической гемодинамики и волемии, коррекцию нарушений КОС, гипоксии и восстановление детоксикационных функций организма.

Целью нашего исследования явилось снижение летальности и уменьшение числа осложнений у больных с острым отравлением уксусной кислотой путем использования в интенсивной терапии даларгина, 10% раствора рефортана и местного трансмембранного раневого диализа.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 120 больных токсикологического центра с острым отравлением уксусной кислотой. Все больные доставлялись реанимационными бригадами скорой помощи, 80 пациентов со средней степенью тяжести и 40 пациентов с тяжелыми отравлениями начинали лечение в реанимационном отделении токсикологического центра МУЗ ГKB № 6 им. Н.С.Карповича (табл. 1).

Степень тяжести острого отравления уксусной кислотой оценивали по предложенной Е.А.Лужниковым (1982) классификации [6].

На догоспитальном этапе всем больным терапию проводили реанимационные бригады скорой помощи согласно Рекомендациям по оказани-

Таблица 1
Распределение токсикологических больных по степени тяжести отравления

Степень отравления	Контрольная группа	Исследуемая группа	Критерий z
Средняя	40	40	0
Тяжелая	20	20	0
Всего	60	60	

нию скорой медицинской помощи в Российской Федерации [10].

В зависимости от варианта интенсивной терапии, применявшегося для лечения больных с острым отравлением уксусной кислотой в стационаре, пациенты были разделены на две группы.

Контрольную группу составили 60 больных, которым применяли общепринятую терапию, соответственно периоду заболевания (анальгезия, седация, нейровегетативная защита, инфузионно-трансфузионная терапия, коррекция реологии крови, водно-электролитного, белкового балансов, кислотно-основного состояния, глюкокортикостероидная терапия, профилактика и борьба с септическими осложнениями — антибиотикотерапия, местная лазеротерапия) [3, 6].

Исследуемую группу составили 60 пациентов, которым в комплексное лечение дополнительно были включены нейропептид — даларгин, гидроксипропилированные крахмалы (10% раствор рефортана) и местный трансмембранный раневой диализ.

Искусственную вентиляцию легких проводили аппаратами РО-6 в режиме CMV. Параметры ИВЛ рассчитывали следующим образом: ДО 7–10 мл/кг, МОД = $m/10+1$ (л/мин), где m — масса тела больного в кг. При диагностировании у больного СОЛП или РДСВ переходили в режим CPPV с РЕЕР. Фракцию кислорода, подаваемого в дыхательный контур (FiO_2) устанавливали под контролем анализа газов крови и пульсоксиметрии.

Среди 120 больных преобладали женщины (55%).

В контрольной группе было 48,3±6,45% мужчин и 51,7±6,45% женщин, в исследуемой группе — 40±6,3% и 60±6,3% соответственно (табл. 2).

Таблица 2
Распределение больных по полу

Пол	Контрольная группа	Исследуемая группа	Критерий z	Всего
Мужчины	29	24	0,92	53
Женщины	31	36	0,92	67
Всего	60	60		120

Исследования проведены у больных с острым отравлением уксусной кислотой в возрасте от 15 до 60 лет (табл. 3). Средний возраст больных

Таблица 3
Распределение больных по возрасту

Возраст, лет	Контрольная группа	Исследуемая группа	Всего
15–30	13	14	27
31–40	11	10	21
41–50	18	19	37
51–60	18	17	35
Всего	60	60	120

контрольной группы составил $43,1 \pm 1,64$ года, в исследуемой группе — $43,9 \pm 1,57$ года ($t = 0,36$).

Как видно из представленных данных, по полу, возрасту, тяжести отравления группы были сопоставимы.

У больных с экзотоксическим шоком при поступлении в реанимационное отделение на фоне переливания 0,9% раствора натрия хлорида 10–12 мл/(кг × час) в течение 2 часов проводили внутривенную инфузию далагина 30 мкг/кг, последующие 6 часов инфузионная терапия продолжалась внутривенным введением 10% раствора рефортана — 6 мл/кг при этом гипертонические растворы глюкозы из схемы терапии исключались. У крайне-тяжелых больных доза 10% раствора рефортана увеличивалась до 18 мл/кг (не более 1500 мл).

После стабилизации гемодинамики начинали применять местный трансмембранный раневой диализ. Лечение проводили с помощью трубки из полупроницаемой мембраны путем введения лекарственных веществ (диализата) на слизистую пищевода по законам осмоса: выравнивание градиента концентрации веществ внутри трубки и вне ее.

Состав диализата: Sol. Reopolyglucini 100,0
Sol. Lidocaini 2% — 6,0
Sol. Dexametazoni 8 mg,
Sol. Dioxidini 1% — 10,0

Объем вводимого диализата — 150 мл. Диализат через 24 ч полностью заменялся на свежий. Данная методика осуществлялась, в течение 1–3 дней.

В качестве полупроницаемой мембраны была выбрана трубчатая целлюлозная мембрана, которая относится к пористым гидрофильным мембранам, с размером пор 1,5–3 нм, диаметром просвета 2–3 см, толщиной стенки 0,2 мм, разрешенная к применению в медицине (ТУ-606, И-3978). Величина пор мембраны позволяла проникать лекарственным препаратам с молекулярной массой до 14 000 Д. 10% раствор декстрана формировал в полости капсулы онкотическое давление около 2,8 мОсмоль

Параметры центральной и периферической гемодинамики мониторировались с помощью аппарата инвазивного мониторинга «Pulsion

Picco Plus» (производство компании Pulsion Medical Systems, Мюнхен, Германия). Для проведения мониторинга больным проводилась катеризация бедренной артерии термодилуционным катетером. Измерялись следующие показатели: сердечный индекс (СИ), индекс ударного объема (УИ), индекс системного сосудистого сопротивления (ИССС).

Все показатели рассчитывались относительно площади поверхности тела больного. За норму взяты показатели прилагаемые к руководствам для аппаратов «Pulsion Picco Plus».

Среднее артериальное давление (САД) рассчитывали по формуле:

$$\text{САД} = \text{АДд} + \text{АДп}/3 \text{ (мм рт. ст.)},$$

где: АДп — пульсовое артериальное давление.

О состоянии желудочно-кишечного тракта судили по жалобам больных, результатам фиброгастроскопического исследования и рентгенологической картине.

Исследования проводились при поступлении больных в токсикологический центр; через 2, 6, 12 ч; к концу первых суток после отравления; на 3-и, 5-е, 7-е, 10-е, 14-е и 21-е сутки.

Для проверки достоверности различий по средним величинам определяли t-критерий Стьюдента, изменения оценивали как достоверные, начиная со значения $p < 0,05$. Однако, при таком подходе всегда получаем только качественный результат, либо признаем различия статистически значимыми, либо не признаем, количественная оценка различий ускользает. Между тем, вероятность выявления различий зависит не только от их величины, но и от численности групп. Сколь угодно малые различия при достаточно большой численности групп могут оказаться статистически значимыми. Характеристика, которая дополняет и даже заменяет качественное суждение — это доверительный интервал [11]. Математические расчеты производили на вычислительном комплексе IBM — Pentium IV.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение центральной и периферической гемодинамики у больных с острым отравлением уксусной кислотой с помощью аппарата инвазивного мониторинга «Pulsion Picco Plus» подтвердило мнение авторов [5, 6] (рис. 1, 2), что в зависимости от тяжести отравления экзотоксический шок носил компенсированный характер (при средней степени тяжести) или декомпенсированный (при тяжелом отравлении).

Проводимая инфузионная терапия у больных контрольной группы (5443 ± 90 мл: кристаллоиды — 3629 ± 36 мл, коллоиды — 1814 ± 21 мл) не смогла купировать гиповолемию в течение первых

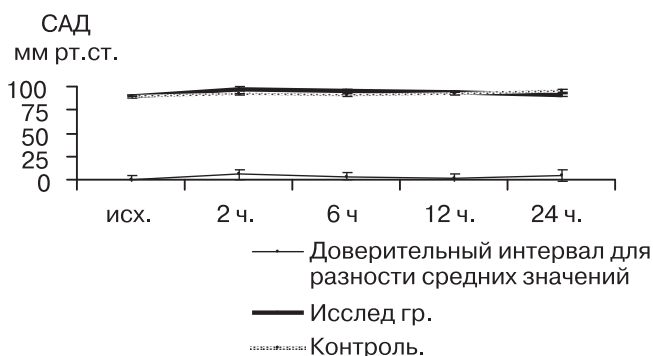
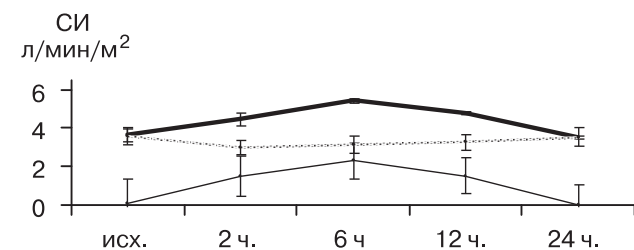


Рис. 1. Изменение показателей СИ, САД, ИССС и доверительного интервала для разности средних у больных с острым отравлением уксусной кислотой средней степени тяжести в фазу экзотоксического шока ($\bar{X}$; $\mu_K - \mu_H$).

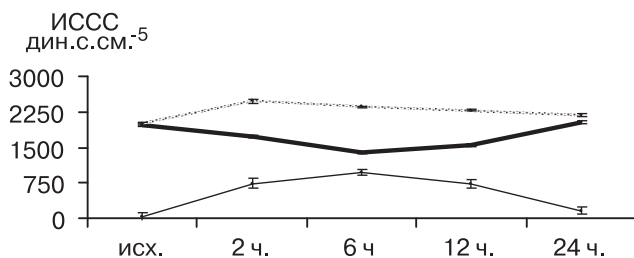


Рис. 2. Изменение показателей САД, СИ, ИССС и доверительного интервала для разности средних у больных с острым отравлением уксусной кислотой тяжелой степени в фазу экзотоксического шока ($\bar{X}$; $\mu_K - \mu_H$).

суток, вследствие этого ЦВД было отрицательным. Уменьшение УИ сердца ниже 40 мл/м² в течение 24 ч компенсировалось не только тахикардией, но и увеличением периферического сосудистого сопротивления (ИССС превышал норму на 36,5–54,5%, САД — на 13,9–18,9%), СИ находился на нижней границе нормы.

Учитывая тот факт, что обще признанным является мнение — успешное лечение экзотоксического шока во многом предопределяет дальнейшее течение заболевания и даже судьбу больных, мы посчитали важным усилить интенсивную терапию нейропептидом (даларгином) и представителем группы инфузионных сред гидроксиэтилированных крахмалов (рефортаном).

Тем более что антигипоксическое, анальгетическое, антистрессорное, иммунокорригирующее, противовоспалительное действие и др. [12–14] опиоидных пептидов послужило основанием к использованию синтетических энкефалинов (даларгина) во многих клиниках при критических состояниях [15, 16]. Введение даларгина в первые два

часа интенсивной терапии на фоне аналогичной инфузионной терапии, что и в контрольной группе способствовало стабилизации гемодинамики у больных исследуемой группы. УИ увеличился с 29,9 мл/м² до 37,8 мл/м², показатель ЦВД достигал положительного уровня, СИ и ИССС находились в пределах физиологической нормы, однако за счет умеренной тахикардии САД было выше нормы на 21,6% (см. рис. 1).

Пусковыми моментами, приводящими к возникновению экзотоксического шока при отравлении уксусной кислотой, являются внутрисосудистый гемолиз, выход жидкости из сосудистого русла в зону воспаления и патологическое депонирование. Исходя из этого, у данной категории больных шок можно отнести к гиповолемическому варианту. В настоящее время при неотложной интенсивной терапии данного состояния все чаще применяются растворы гидроксиэтилированных крахмалов [17, 18]. Введение растворов гидроксиэтилированных крахмалов вызывает изоволемическое (до 100% при ведении 6%

раствора) или даже первоначально гиперволемическое (до 145% от введенного объема 10% раствора препарата) объемозамещающее действие, которое сохраняется не менее 4 часов. Помимо этого растворы гидроксиэтилированных крахмалов обладают свойствами, отсутствующими у других коллоидных плазмозаменяющих препаратов: предотвращают развитие синдрома повышенной проницаемости капилляров, закрывая поры в их стенках; модулируют действие циркулирующих адгезивных молекул или медиаторов воспаления, которые, циркулируя в крови при критических состояниях, увеличивают вторичные повреждения тканей, связываясь с нейтрофилами или эндотелиоцитами; не влияют на экспрессию поверхностных антигенов крови, т. е. не нарушают нормальные проявления реакций иммунитета; не вызывают активации системы комплемента; не оказывают повреждающего действия на почки, что не мало важно при значительном проценте развития ОПН у данной категории больных [19, 20].

Учитывая положительные свойства гидроксиэтилированных крахмалов мы заменили декстраны в схеме инфузионной терапии на 10% раствор рефортана. Внутривенная инфузия указанного препарата после введения даларгина увеличила УИ и ЦВД до нижней границы нормы (см. рис. 1). Мы считаем, что данного эффекта удалось достичь именно за счет совместного воздействия даларгина и гидроксиэтилированных крахмалов, т. к. у больных контрольной группы достаточно сильный волемический эффект декстранов без применения синтетического энкефалина не смог стабилизировать ЦВД, СИ и ИССС.

Несмотря на тяжелые нарушения со стороны гемодинамики при декомпенсированном экзотоксическом шоке, использование даларгина и 10% раствора рефортана в интенсивной терапии позволило стабилизировать показатели СИ и САД к 6 ч (см. рис. 2), ЦВД — к 12 ч терапии. Мы считаем, что такой эффект был достигнут благодаря сочетанному применению синтетического энкефалина и раствора гидроксиэтилированных крахмалов.

Таким образом, для успешного лечения экзотоксического шока в первые часы после отравления необходимо применение даларгина, который оказывал кардиопротекторный эффект, что проявилось в повышении УИ, СИ, и раствора гидроксиэтилированных крахмалов (10% раствор рефортана), который приводил к скорейшей оптимизации волемии.

Анализ 120 историй болезни пациентов с отравлением уксусной кислотой показал, что применение предлагаемой терапии позволило уменьшить продолжительность пребывания в шоке у больных с отравлением уксусной кислотой средней степени тяжести с $13,5 \pm 0,07$ ч в контрольной группе до $7,2 \pm 0,04$ ч ($p < 0,001$) в исследуемой группе, у больных с отравлением тяжелой степени с $30,9 \pm 0,96$ ч в контрольной группе до $18,6 \pm 0,96$ ч ($p < 0,001$) в исследуемой группе. Летальность в фазе шока снизилась с 10% до 3,3%.

Отравление уксусной кислотой сопровождается химическим ожогом, который приводит к развитию катарального или катарально-фибринозного воспаления слизистой оболочки пищевода и желудка с образованием эрозий (рис. 3).

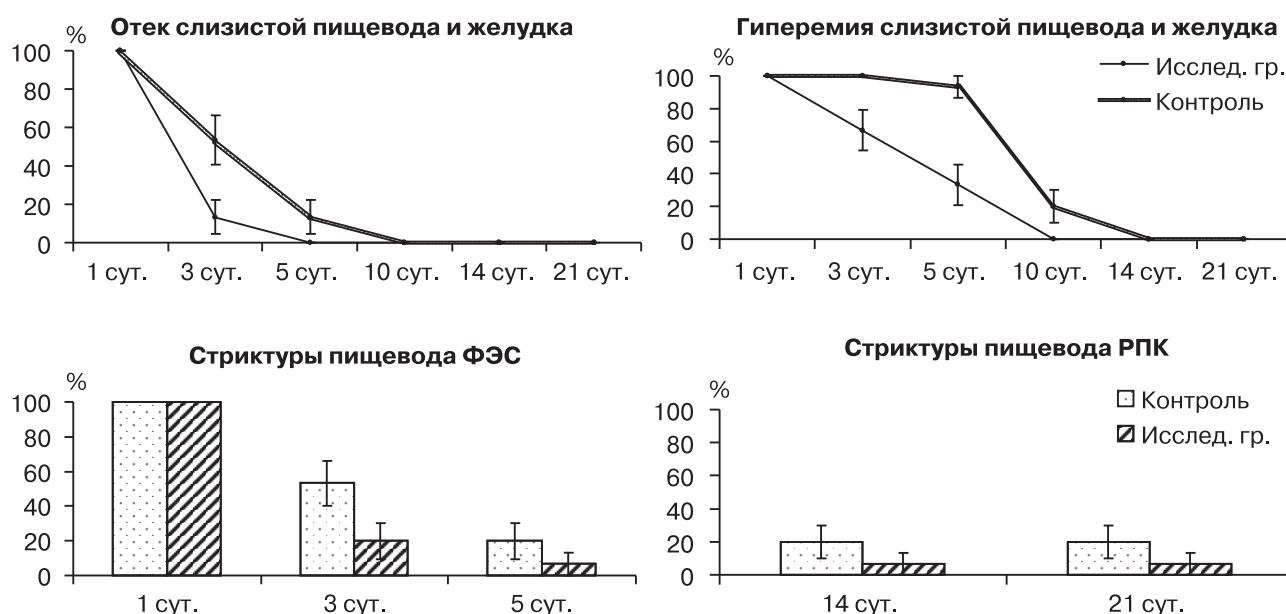


Рис. 3 Изменение эндоскопической и рентгенологической картины у больных с отравлением уксусной кислотой.

Болевая и воспалительная реакции со стороны желудочно-кишечного тракта приводят к его парезу, что клинически проявляется дисфагией, тошнотой и рвотой.

Несмотря на применение в интенсивной терапии контрольной группы ганглиоблокаторов и глюкокортикостероидов, у больных длительно сохранялось воспаление, которое сопровождалось выраженным отеком слизистой оболочки пищевода, что помешало у 53,3% пациентов к 3-м суткам провести полноценную фиброгастроскопию. При этом фибринознокротческие изменения и эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки пищевода и желудка приводили к развитию таких грозных осложнений, как желудочно-кишечные кровотечения и стриктуры пищевода.

Работая над изысканием оптимального метода местного лечения ожоговой раны у данной категории больных, мы обратили внимание на то, что у пациентов травматологического, хирургического, комбустиологического, отоларингологического профиля достаточно хорошо зарекомендовал себя в качестве локальной терапии метод раневого диализа непосредственно в очаге воспаления [7, 9].

Главное преимущество местного лечения состоит в том, что оно позволяет производить элиминацию токсических продуктов распада непосредственно из очага, не давая им всасываться в кровоток, и создавать «ударную» устойчивую концентрацию антибиотика в раневом экссудате, в центре раны, т. е. в той зоне, где он нужен [7, 21, 22].

Местное лечение раневой поверхности пищевода с первых суток методом трансмембранного диализа вызывало более быстрое уменьшение воспалительной реакции, на фоне противоязвенного действия даларгина способствовало скорейшему восстановлению поврежденных тканей и функций желудочно-кишечного тракта, что отразилось на уменьшении количества стриктур.

Проведенный анализ осложнений и летальных исходов у больных с острым отравлением уксусной кислотой средней и тяжелой степени показал, что сочетанное последовательное применение даларгина, 10% раствора рефортана и местного трансмембранного раневого диализа позволило снизить удельный вес таких причин смерти как РДСВ, сепсис и т.д. В целом это способствовало уменьшению тяжести течения основного заболевания, что выразилось в уменьшении койко-дня с $19,3 \pm 0,44$ до $14,1 \pm 0,44$ и общей летальности с 30% до 11,7%.

ВЫВОДЫ

1. Последовательное применение даларгина и 10% раствора рефортана купирует нарушения центральной и периферической гемодинамики у больных с острым отравлением уксусной кислотой на фоне компенсированного экзотоксического шока и значительно улучшает показатели кровообращения у пациентов с декомпенсированным шоком, что позволяет сокращать среднюю продолжительность экзотоксического шока с $22,2 \pm 0,52$ ч до $12,9 \pm 0,5$ ч.

2. Применение местного трансмембранного раневого диализа в интенсивной терапии у больных с острым отравлением уксусной кислотой способствует быстрейшему восстановлению (с 11–12-х суток в контрольной группе, к 5–7-м суткам в исследуемой группе) структуры и функций желудочно-кишечного тракта.

3. Наиболее выгодное функциональное состояние организма пациентов, на фоне предлагаемой методики, позволяет сократить сроки лечения больных с отравлением уксусной кислотой с $19,3 \pm 0,44$ до $14,1 \pm 0,44$ койко-дней, снизить удельный вес таких причин смерти как РДСВ, сепсис, панкреонекроз, в целом это способствует уменьшению летальности в 1-е сутки с 10% до 3,33% и общей летальности с 30% до 11,7%.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лужников Е.А., Костомарова Л.Г. Острые отравления. — М.: Медицина, 2000. — 434 с.
2. Бочарников Е.С., Орлов Ю.П. Химические ожоги пищевода и желудка как социальная проблема // Тез. докл. 1-го съезда токсикологов России. — М., 1998. — С. 148.
3. Клиническая токсикология детей и подростков/ Под. ред. И.В.Марковой, В.В.Афанасьева, Э.К.Цыбулькина. — СПб.: Интермедика, 1999. — Т 2. — 400 с.
4. Сарманаев С.Х., Сенцов В.Г., Зобнин В.Г. и др. Изучение состояния обращаемости за медицинской помощью и летальности от острых отравлений химическими веществами прижигающего действия (ХВПД) в Уральском регионе // Тез. докл. 2-го съезда токсикологов России. — М., 2003. — С. 418.
5. Ливанов Г.А., Михальчук М.А., Калмансон М.Л. Острая почечная недостаточность при критических состояниях / Под ред. С.Ф.Багненко. — СПб.: Издательский дом СПбМАПО, 2005. — 204 с.
6. Лужников Е.А. Клиническая токсикология. — М.: Медицина, 1982. — 368 с.
7. Граков Б.С., Селезов Е.А., Швецкий А.Г. Полупроницаемые мембраны в лечении и профилактике хирургической инфекции. — Красноярск: Изд-во Красноярского ун-та, 1988. — 158 с.
8. Мулдер М. Введение в мембранную технологию: Пер. с англ. — М.: Мир, 1999. — 513 с.

9. *Травматическая болезнь и ее осложнения* / Под ред. С.А.Селезнева, С.Ф.Багненко, Ю.Б.Шапота, А.А.Курыгина. — СПб.: Политехника, 2004. — 414 с.
10. *Рекомендации по оказанию скорой медицинской помощи в Российской Федерации* / Под ред. А.Г.Мирошниченко, В.В.Руксина.: 2-е изд.-перераб. и доп. — СПб.: Невский Диалект — БХВ-Петербург, 2004. — 224 с.
11. *Гланц С.* Медико-биологическая статистика: Пер. с англ. — М.: Практика, 1998. — 459 с.
12. *Алекманская Л.А.* Влияние синтетического энкефалина на содержание катехоламинов в надпочечниках белых крыс при остром инфаркте миокарда // *Нейропептиды их роль в физиологии и патологии: Тез. докл. I Всесоюзн. конф.* — Томск, 1985. — С. 24–25.
13. *Слепушкин В.Д., Золов Г.К., Виноградов В.А. и др.* Нейропептиды. Их роль в физиологии и патологии. — Томск: Изд-во Томского ун-та, 1988. — 144 с.
14. *Виноградов В.А., Эгамов Ю.С., Полонский В.М. и др.* Влияние опиоидных пептидов на заживление экспериментального инфаркта миокарда // *Бюлл. exper. биол.* — 1988. — № 3. — С. 259–261.
15. *Слепушкин В.Д., Родионов С.А., Золов Г.К.* Влияние синтетического аналога энкефалина даларгина на микроциркуляцию при экспериментальном перитоните у крыс // *Кровообращение.* — 1988. — № 4. — С. 51–53.
16. *Vanght J.L., Mathiasen J.R., Raffa R.B.* Utilization of muopioid receptor deficient mice prove delta-opioid receptor mediated analgesia: Differentiation between spinal and supraspinal receptor mechanisms // *Pain.* — 1987. — 248 p.
17. *Трифонов С. В.* Инфузионная терапия при острой кровопотере и травматическом шоке. // *Избранные лекции по медицине катастроф.* — М.: Медицина. — 2001. — С. 188–190.
18. *Полушина Т. В., Простакова Т. М., Бошно Н. А.* Противошоковый кровезаменитель на основе оксиэтилированного крахмала // *Пробл. гематол.* — 1990. — Т. 25, № 3. — С.40–44.
19. *Костюченко А.Л., Гуревич К.Я., Лыткин М.И.* Интенсивная терапия послеоперационных осложнений: Руководство для врачей. — СПб.: СпецЛит, 2000. — 575 с.
20. *Парк Г., Роу П.* Инфузионная терапия: Пер с англ. — М.: БИНОМ-Пресс, 2005. — 136 с.
21. *Сухоруков А.М.* Интраоперационный и пролонгированный послеоперационный диализ в лечении распространенных форм перитонита: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Иркутск, 1996. — 28 с.
22. *Сычев Г.М.* Трансмембранный диализ в лечении острых локальных воспалительных процессов глаза // *Сиб. мед. обозрение.* — 2002. — № 1. — С. 18–22.

Поступила в редакцию 23.06.2006 г.
Рецензент *В.В.Шилов.*

УДК 615.:615.847.8:616-005.1-08:796.056

ВЛИЯНИЕ МЕТОДА МАГНИТОГЕМОТЕРАПИИ НА СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У СПОРТСМЕНОВ С РАЗНЫМ УРОВНЕМ КВАЛИФИКАЦИИ

*Н.Г.Кручинский**, *Д.К.Зубовский*, *В.С.Улащик***, *Н.В.Акулич**

УО Белорусский государственный университет физической культуры, г. Минск;

*УО Могилевский государственный университет им. А.А.Кулешова, г. Могилев;

**ГНУ «Институт физиологии» Национальной академии наук Беларуси, г. Минск

INFLUENCE OF MAGNITOHEMOTHERAPY ON HEMOSTASIS IN SPORTSMEN OF DIFFERENT QUALIFICATION

*N.G.Kruchinskiy**, *D.K.Zubovskiy*, *V.S.Ulaschik***, *N.V.Akulich**

Belarus State University of Physical Culture;

*Minsk, Mogilev State University named after A.A.Kuleshov, Mogilev;

**Physiology Institute of National Academy of Sciences of Belarus, Minsk

© Коллектив авторов, 2006 г.

Проведен анализ применения метода неинвазивной гемагнитотерапии с целью коррекции гемостазиологического дисбаланса у 82 спортсменов различного уровня квалификации (Национальные команды и студенты университета физической культуры). Показано, что использованный метод обеспечивает адекватный антикоагулянтный и антиагрегационный эффект без существенного негативного влияния на состояние системы гемостаза в целом.

The analysis of application of a method of non-invasive hemo-magnetic therapy with the purpose of correction of haemostasis system in 82 sportsmen of various skill levels (a national team and students of university of physical training) was performed. It was shown, that the used method provided adequate anticoagulant and anti-aggregation effects without essential negative influence on a condition of a haemostasis system state as a whole.

ВВЕДЕНИЕ

Необходимость в высоком уровне общей физической работоспособности (ФР) диктуется непрерывным возрастанием объемов и интенсификацией тренировочных и соревновательных нагрузок. Важной проблемой является коррекция существенных сдвигов гомеостаза и поддержание основных параметров функциональных систем (системы кровообращения, кроветворения, центральной нервной, иммунной, эндокринной и проч.).

Использование фармакологических средств восстановления весьма ограничено строгими регламентациями. В связи с этим, продолжается поиск новых средств, оказывающих, как неспецифическое корригирующее действие на основные системы обеспечения физической работоспособности, так и обладающих лечебным эффектом при предболезненных состояниях и заболеваниях спортсменов.

Одним из таких путей является использование немедикаментозных методов лечения, спо-

собных оказывать выраженное интегративное влияние на многие патофизиологические механизмы, участвующие в возникновении и развитии дезадаптационных и патологических процессов [1].

Основным физиологическим фактором, лимитирующим ФР спортсмена, является состояние кислороднотранспортной системы организма, тесно связанной с системой кровообращения и кроветворения [2–6].

Одним из основных критериев, определяющих уровень адаптации кислороднотранспортной системы и организма к высоким физическим нагрузкам и фактором, лимитирующим уровень ФР, являются гематологические и реологические показатели [3–5, 7–9] крови и по функциональному состоянию агрегационного и коагуляционного гемостаза можно определить тяжесть и прогноз развившихся нарушений [7, 10, 11]. При этом ключевым звеном, без участия которого практически невозможна реализация гемостазиологических нарушений, являются тромбоциты [7, 12].

Гипоксия (в т. ч. при физических нагрузках) и активация системы гемостаза (гиперкоагуляция) приводят к уменьшению сердечного выброса, ухудшению доставки кислорода к работающим мышцам, органам и тканям, что в свою очередь приводит к активации системы свободнорадикального окисления липидов, усугублению гипоксии и повышению вязкости крови — формируется порочный круг [4, 7–9].

Следует отметить, что патологические изменения в данном функциональном звене системы ограничения ФР, несмотря на прием фармпрепаратов, могут обуславливать прогрессирование патологического процесса. Поэтому разработка эффективных методов коррекции гемостазиологических нарушений является одной из наиболее актуальных задач современной спортивной медицины.

В Беларуси разработан и довольно широко применяется в клинической практике метод гемагнитотерапии (ГМТ) — воздействие низкочастотного импульсного магнитного поля (МП) на кровь. Отмечено, что ГМТ способствует снижению вязкости крови, повышению ее кислородной емкости, улучшая кислородсвязывающую способность гемоглобина, а также оказывает детоксикационное и иммуномодулирующее действия [10, 13, 14].

Работы, посвященные системе гемостаза у спортсменов, многочисленны, но отражающих коррекцию ее функции немедикаментозными методами в условиях высоких физических нагрузок нами не выявлены.

Целью предпринятого исследования было исследование состояния системы гемостаза у спортсменов циклических видов спорта, различной степени подготовки, и возможность коррекции выявленных нарушений с помощью метода неинвазивной гемагнитотерапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Общая характеристика групп обследованных спортсменов

В исследовании участвовали представители циклических видов спорта: лыжные гонки, биатлон, велоспорт (шоссейные гонки), легкая атлетика (марафон, средние и стайерские дистанции). Все спортсмены — мужчины в возрасте 17–24 лет, спортивная квалификация — не ниже первого разряда.

1-ю группу составили 45 высококвалифицированных спортсменов (кандидаты в мастера спорта — 16, мастера спорта — 27 и мастера спорта международного класса — 2 человека) основного и резервного состава Национальных команд. Средний возраст спортсменов составил $22,50 \pm 1,40$ года. Спортивный стаж — $11,60 \pm 2,40$ года. обследо-

вание спортсменов этой группы проводилось в переходном периоде макроцикла, характеризовавшимся небольшим суммарным объемом работы с незначительными нагрузками.

2-я группа (37 человек) — студенты Белорусского государственного университета физической культуры (БГУФК), активно занимающиеся спортом (1-й разряд — 23 и кандидаты в мастера спорта — 14 человек). Средний возраст составил $21,59 \pm 1,29$ года. Спортивный стаж — $9,60 \pm 2,38$ года. Обследование в этой группе проводилось на фоне использования упражнений, создающих физические, психологические и технические предпосылки для последующей специальной тренировки, являющихся основой качеств, определяющих уровень спортивного мастерства.

Лабораторные методы исследования.

Оценку состояния системы гемостаза проводили с помощью регистрации развернутой агрегатограммы кровяных пластинок по методу G.V.Vorn [12] и глобальных коагуляционных тестов [7].

Структурно-функциональные показатели тромбоцитов определяли по их абсолютному количеству тромбоцитов, агрегационной активности с растворами аденозиндифосфата (АДФ) в конечной концентрации 1,5 мкМ и адреналина в конечной концентрации 2,5 мкМ в изотоническом растворе натрия хлорида. Регистрировались степень, время и скорость агрегации с помощью фотометра фирмы «Solar» (г. Минск) и диагностических наборов НПО «Ренам» (Москва).

Состояние коагуляционного звена системы гемостаза определяли с помощью параметров, описывающих все фазы процесса свертывания крови, с использованием диагностических наборов фирмы «Carmay» (Польша):

1-я фаза свертывания крови — активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ);

2-я фаза свертывания крови — протромбиновый индекс (ПТИ) и международное нормализованное соотношение (МНО);

3-я фаза свертывания крови — концентрация фибриногена и полуколичественное определение растворимых комплексов мономеров фибрина (РКМФ) с помощью орто-фенантролинового теста и тромбинового времени (ТВ).

Группу гемостазиологического контроля составили 36 практически здоровых доноров, аналогичных по полу и возрасту, не получавших на момент обследования никаких медикаментов, способных повлиять на состояние системы гемостаза.

Оценка физической работоспособности обследованных спортсменов

Использовался тест PWC170, дополненный исследованием частоты сердечных сокращений

(ЧСС), артериального давления (АД) и регистрацией электрокардиограммы (ЭКГ) [2, 11].

На велоэргометре «KETLER-ZX1» выполнялись две нагрузки продолжительностью 5 минут каждая, с 3-минутным интервалом отдыха между ними. Величина мощности 1-й нагрузки определялась индивидуально в зависимости от массы тела обследуемого, уровня подготовленности и составляла 1 Вт на 1 кг массы тела. Мощность 2-й нагрузки подбиралась в зависимости от ответной реакции со стороны ЧСС на 1-ю нагрузку и колебалась в пределах от 2 Вт до 3,5 Вт на 1 кг массы тела. Частота педалирования составляла 60 оборотов в минуту.

Методика выполнения неинвазивной магнитогемотерапии (НГМТ)

Применялся аппарат «ГемоСПОК» (ООО «Магномед», Беларусь), генерирующий низкочастотное импульсное магнитное поле (МП) с несущей частотой 10 Гц и частотой модуляций в диапазоне от 60 Гц до 200 Гц. Напряженность МП, создаваемого индуктором в виде диска, располагавшегося на области локтевого сгиба обследуемого в месте проекции артериальных сосудов, составляла 70 ± 20 мТл [14].

Продолжительность процедуры составляла 20 минут. Курс лечения состоял из 12 ежедневных сеансов.

Статистическую обработку полученных результатов исследования проводили с помощью пакета прикладных программ STATISTIKA 5.0 с исследованием нормальности распределения генеральной совокупности по каждому числовому ряду с проверкой 0-гипотезы о равенстве центров распределения для двух нормальных генеральных совокупностей с помощью t-критерия Стьюдента и корреляционным анализом и расчетом парных и множественных коэффициентов корреляций.

Статистически значимыми коэффициентами в нашем исследовании принимались во внимания при их значении $r > (p < 0,05)$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Изменение физической работоспособности при применении курса магнитотерапии. Среднее значение PWC_{170} до проведения курса НГМТ в 1-й группе составило $1546,02 \pm 127,16$ кгм/мин, $PWC_{отн.}$ — $21,12 \pm 1,66$ кгм/(мин×кг). Полученные значения PWC_{170} и $PWC_{отн.}$ соответствуют уровню ФР выше среднего, что обусловлено запланированным отсутствием интенсивных тренировочных нагрузок в данном периоде макроцикла.

После курса НГМТ среднегрупповые показатели ФР повысились и составили — $1687,7 \pm 66,6$ кгм/мин и $22,54 \pm 0,8$ кгм/(мин×кг) соответствен-

но и по-прежнему находились в диапазоне среднего уровня ФР ($p > 0,05$).

Среднее значение PWC_{170} для 2-й группы составило $1090,16 \pm 163,5$ кгм/мин, $PWC_{отн.}$ — $15,57 \pm 1,84$ кгм/(мин×кг). Эти показатели существенно ниже аналогичных в 1-й группе, что объясняется недостаточно высокой спортивной квалификацией участников этой группы. После проведения курса НГМТ показатели ФР существенно повысились и составили $1410,22 \pm 39,6$ кгм/мин и $19,64 \pm 0,6$ кгм/(мин×кг) соответственно и находились в диапазоне среднего уровня ФР ($p < 0,05$).

Изменение состояние системы гемостаза под влиянием курса НГМТ приводило к разнонаправленным изменениям изучаемых параметров в группах наблюдения (табл. 1).

Проведение курса НГМТ привело к достоверному увеличению, по сравнению с исходным значением, количества кровяных пластинок в обеих группах обследованных спортсменов. Описанная динамика изменения количества тромбоцитов косвенно свидетельствует об улучшении состояния микроциркуляции, что ранее было отмечено и для инвазивного варианта ГМТ [3].

Исходная функциональная активность тромбоцитов до курса НГМТ была более высокой в 1-й группе наблюдения как по сравнению с контролем, так и 2-й группой наблюдения, что проявлялось достоверно более значительным увеличением степени, скорости и укорочением времени агрегации с обоими индукторами.

Проведение курса НГМТ привело к достоверным изменениям параметров агрегатограммы в 1-й группе: произошло снижение степени агрегации с обоими индукторами и скорости агрегации с использованием АДФ. Вероятно, эти результаты обусловлены меньшей чувствительностью рецепторного аппарата тромбоцитов к адренэргической стимуляции на фоне выявляемого у высококвалифицированных спортсменов увеличения активности звеньев симпатoadреналовой системы [15].

Курс НГМТ существенно не повлиял на время агрегации в 1-й группе, однако, достоверное снижение функциональной активности кровяных пластинок по скорости и степени агрегации в сочетании с изменением их количества можно расценивать как благоприятный эффект проведенного лечения, проявляющийся в снижении склонности к сладжевым реакциям и улучшении состояния микроциркуляции.

Во 2-й группе после курса НГМТ значительных изменений в сторону улучшения агрегационной активности кровяных пластинок не произошло: отмечено уменьшение степени агрега-

Таблица 1

Изменение параметров агрегатограммы у спортсменов различного уровня подготовки при применении курса НГМТ ($\bar{X} \pm Sx$)

Параметры	Контроль (n=36)	Спортсмены высокого класса (n=45)		Спортсмены неквалифицированные (n=37)	
		до	после	до	после
АДФ, 1,5 мкМ					
Количество тромбоцитов, ×10 ⁹ /л	216,13±16,94	97,33±11,58*;‡	185,00±13,37*;†	157,11±8,09*	236,00±6,29†;‡
Степень агрегации, %	21,92±1,41	39,52±2,23*;‡	19,90±2,48†;‡	14,52±2,04*	29,23±4,51*;†
Время агрегации, с	126,71±4,24	13,44±17,25*;‡	12,41±14,21*;‡	59,88±4,29*;†	136,39±13,09†
Скорость агрегации, %/мин	23,74±2,29	162,96±4,61*;‡	137,96±8,57*;†	33,10±2,73*;†	18,87±2,02*;‡
Адреналин, 2,5 мкМ					
Количество тромбоцитов, ×10 ⁹ /л	216,13± 6,94	99,81±3,98*;‡	197,76±3,37*;†	197,83±4,89	195,64±4,74
Степень агрегации, %	61,55±5,87	74,34±2,28*;‡	43,90±3,15*;†;‡	49,92±3,42*	35,55±2,23*;†
Время агрегации, с	180,33±8,60	40,63±3,65*;‡	37,84±3,46*;‡	58,85± 2,96*	62,27±3,75†
Скорость агрегации, %/мин	24,02±1,90	36,53±2,40*	34,81±2,56	47,45± 3,54	45,38±3,34

Примечание. Здесь и в табл. 2. достоверное ($p < 0,05$) различие значений параметра: * — по сравнению с контролем; † — по сравнению с до и после курса НГМТ; ‡ — по сравнению с группой неквалифицированных спортсменов.

ции с обоими индукторами и увеличение времени агрегации с АДФ.

Таким образом, отмеченные после курса НГМТ изменения агрегационных характеристик тромбоцитов в сочетании с изменением количества тромбоцитов можно расценивать как благоприятный эффект проведенного лечения, причем он был более выраженным в 1-й группе обследованных.

Динамика изменения значений параметров коагулограммы у обследованных спортсменов показана в табл. 2.

группе, во 2-й (по параметру МНО) и в 3-й (по параметрам концентрации фибриногена и РКМФ) фазах свертывания крови, сохраняя при этом достаточно значительное укорочение АЧТВ и ТВ. Применение метода ГМТ во 2-й группе, наоборот, способствовало разрешению гиперкоагуляции во всех фазах процесса свертывания крови, приводя значения исследуемых параметров к значениям практически не отличающимся от контрольных. Указанные различия можно расценивать как сохранение компенсаторной гиперкоагуляции в 1-й групп после

Таблица 2

Изменение параметров коагулограммы у спортсменов различного уровня подготовки при применении курса НГМТ ($\bar{X} \pm Sx$)

Параметр	Контроль, (n=36)	Спортсмены высокого класса (n=45)		Спортсмены неквалифицированные (n=37)	
		до	после	до	после
АЧТВ, с	43,00 $\pm$ 1,00	18,54 $\pm$ 10,48*;‡	19,04 $\pm$ 9,98‡	38,76 $\pm$ 2,41*	43,20 $\pm$ 1,30†
ПТИ, у.е.	1,06 $\pm$ 0,03	2,81 $\pm$ 0,79*;‡	0,94 $\pm$ 0,11‡	0,94 $\pm$ 0,12	0,75 $\pm$ 0,09†
МНО, у.е.	2,12 $\pm$ 0,09	0,90 $\pm$ 0,06*;†	2,24 $\pm$ 0,12	1,05 $\pm$ 0,11*;†	1,24 $\pm$ 0,09*
Фибриноген, г/л	2,88 $\pm$ 0,09	3,12 $\pm$ 0,76*;†	2,67 $\pm$ 0,31	2,88 $\pm$ 0,66	2,86 $\pm$ 0,82
ТВ, с	15,00 $\pm$ 0,75	8,72 $\pm$ 0,32*;‡	10,21 $\pm$ 1,88*;‡	14,81 $\pm$ 0,03*	17,73 $\pm$ 0,66†
РКМФ, мг/100 мл	3,38 $\pm$ 0,02	4,58 $\pm$ 0,28*;†	2,86 $\pm$ 0,23*	3,00 $\pm$ 0,87	2,57 $\pm$ 0,31*

Исходное состояние коагуляционного компонента системы гемостаза в 1-й группе отличалось выраженным сдвигом в сторону гиперкоагуляции по всем фазам процесса свертывания крови как по сравнению с контролем, так и 2-й группой.

Проведение курса ГМТ способствовало разрешению состояния гиперкоагуляции в 1-й

курса НГМТ, призванной нивелировать произошедшие изменения агрегационных параметров тромбоцитов.

Нами был проведен корреляционный анализ между показателями ФР и некоторыми параметрами состояния системы гемостаза при применении курса НГМТ. Корреляционному анализу

были подвергнуты полученные данные при оценке физической работоспособности (PWC_{170} и $PWC_{отн.}$), агрегатограммы с обоими использовавшимися индукторами (АЧТВ, МНО, концентрация фибриногена и РКМФ).

Проведенный анализ выявил корреляционную связь между показателями PWC_{170} и параметрами агрегатограммы с обоими индукторами (скорость и степень) и коагулограммы (МНО, фибриноген и РКМФ). Это может быть связано с ранее установленными многочисленными патофизиологическими эффектами, развивающимися при выполнении физической работы на выносливость, когда большое значение играет повышение агрегационного и коагуляционного потенциалов крови [5, 7, 11].

После курса НГМТ корреляционная связь между данными показателями исчезает. Следовательно, динамика выявленных корреляционных связей отражает, в определенной степени, напряжение механизмов адаптации в ходе выполнения постоянных физических нагрузок, а повышение функциональной активности тромбоцитов по изученным показателям является «платой» за высокую физическую работоспособность. При этом во 2-й группе наблюдения корреляционной связи между изучаемыми параметрами агрегатограммы и физической работоспособности до и после курса НГМТ выявлено не было. По нашему мнению, это связано с тем, что при более

низком уровне физической работоспособности этой группы обследованных спортсменов адаптационные механизмы не приводят к дезадаптации состояния системы гемостаза.

ВЫВОДЫ

1. Метод неинвазивной гемагнитотерапии показал достаточно высокую эффективность в устранении проявлений гиперкоагуляции и нарушении структурно-функциональных параметров тромбоцитов в терапии спортсменов циклических видов спорта.

2. Результаты проведенного исследования отражают изменения всех компонентов системы гемостаза и указывают на антигипоксический эффект метода неинвазивной гемагнитотерапии.

3. Возвращение показателей функциональной активности тромбоцитов и параметров коагулограммы к нормальным значениям свидетельствует о корригирующем действии неинвазивной гемагнитотерапии на механизмы внутрисосудистого тромбообразования и о высоких адаптационных резервах организма спортсменов обеих обследованных групп.

4. Обнаруженный эффект действия переменного магнитного поля может использоваться, как в медицинской, так и в функциональной реабилитации спортсменов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Улащик В.С. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры.— 2001.— № 5.— С. 3–8.
2. Гамза Н.А., Солянка Г.Р. Некоторые аспекты определения и оценки физической работоспособности студентов-спортсменов / Мат. VII Междунар. науч. конгресса: Современный олимпийский спорт и спорт для всех.— М., 2003.— Т. 3.— С. 12–14.
3. Власов Ю.А., Окунева Г.Н. Кровообращение и газообмен человека: Справочное руководство / 2-е изд., перераб. и доп.— Новосибирск: Наука, Сиб. отд., 1992.— С. 49–51.
4. Нехвядович А.И. Гематологический контроль в спорте.— Мн.: РУМЦ, 2000.— 40 с.
5. Титов В.Н. Биохимические основы повышения периферического сопротивления кровотоку // Росс. кардиол. журнал.— 1998.— № 6.— С. 35–43.
6. Gavin J., Maxwell L., Edgar S. Microvaskular involvement in cardiac pathology // J. Mol. Cekkll. Cardiol.— 1998.— Vol 30, № 12.— P. 2531–2540.
7. Иванов Е.П. Руководство по гемостазиологии.— Минск: Беларусь, 1991.— 302 с.
8. Иванов К.П. Успехи и спорные вопросы в изучении микроциркуляции // Росс. физиол. журнал.— 1995.— Т. 81, № 6.— С. 1–17.
9. Петров Ю.А. Углубленное исследование системы крови как метод оценки функциональной подготовленности спортсменов / Сб. науч. тр.: Медико-биологические методы исследования в этапной оценке функциональной подготовленности спортсменов.— Л., 1983.— С. 50–55.
10. Кручинский Н.Г., Остапенко В.А., Тепляков А.И., Плетнев С.В. Метод экстракорпоральной аутогемагнитотерапии в комплексном лечении нарушений состояния системы гемостаза и реологии крови у пациентов с ишемическими поражениями сердца и мозга // Эфферентная терапия.— 2005.— Т. 11, № 2.— С. 36–41.
11. Солодков А.С., Сологуб Е.Б. Физиология человека. Общая. Спортивная, Возрастная. Учебник.— М., Тера-спорт, Олимпия-пресс, 2001.— 520 с.
12. Born G.V. Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal // Nature.— 1962.— Vol. 194.— P. 927–929.

13. Кручинский Н.Г., Тепляков А.И., Василенко Р.М. и др. Исследование влияния экстракорпоральной аутогемомангнитотерапии (ЭАГМТ) на реологические свойства крови, структурно-функциональные параметры эритроцитов и некоторые показатели эритрона при распространенном атеросклерозе / В кн.: Эфферентные и физико-химические методы терапии: Матер. 3-й Белорусской научн.-практ. конф. / Под. ред. В.А. Остапенко.— Могилев, 1998.— С. 194—199.
14. Остапенко В.А., Улащик В.С., Кручинский Н.Г., Кирковский В.В. и др. Экстракорпоральная аутогемомангнитотерапия / Метод. пособие для врачей.— Минск, 2001.— 28 с.
15. Кассиль К.Н. Гуморально-гормональные механизмы регуляции движений при спортивной деятельности.— М.: Наука, 1976.— 304 с.

Поступила в редакцию 23.06.2006 г.
Рецензент И.Г.Дуткевич.

УДК 612.172.1

ПАТТЕРНЫ ЛЕГОЧНОЙ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ У БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

В.Е.Бодров, А.И.Тюкавин

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, Россия

PATTERNS OF PULMONARY MICROCIRCULATION IN PATIENTS WITH ISCHAEMIC HEART DISEASE

V.E.Bodrov, A.I.Tukavin

St.Petersburg Medical Academy for Postgraduate Studies, Russia

© В.Е.Бодров, А.И.Тюкавин, 2006 г.

На основании результатов перфузионной сцинтиграфии легких у 97 больных с ишемической болезнью сердца установлено, что изменения легочной микроциркуляции встречаются в виде четырех паттернов. Первый из них представлен гиперперфузией средней и (или) гипоперфузией нижней зоны левого легкого, второй — гиперперфузией средних зон, третий — одной или обеих верхних зон и четвертый — гиперперфузией средней и гипоперфузией нижней зоны правого легкого. Первый и четвертый паттерны легочной микроциркуляции с изменениями кардиогемодинамики не коррелировали. У 56% больных со вторым паттерном отмечалось снижение ударного объема, не связанное с систолической дисфункцией левого желудочка, 69% пациентов с третьим паттерном имели легочную артериальную гипертензию, а изменения микроциркуляции в правом и обоих легких являются предиктором снижения систолической функции левого желудочка, наблюдавшейся у 90% больных с ишемической болезнью сердца с данной локализацией изменений микроциркуляции.

Lung perfusion scintigraphy in 97 patients with ischaemic heart disease revealed four distinct patterns of changes in pulmonary microcirculation. The first pattern is represented by hyperperfusion in middle zone of left lung and/or hypoperfusion in low zone of left lung; the second pattern — hyperperfusion of middle zones; the third pattern — hyperperfusion of one or both upper zones; the fourth — hyperperfusion of middle zone and hypoperfusion of lower zone of right lung. The first and fourth patterns showed no correlation with changes in cardiac hemodynamics. In 56% of patients with the second pattern the decrease in stroke volume not accompanied by systolic dysfunction was found; 69% patients with the third pattern demonstrated pulmonary artery hypertension; the changes in microcirculation in right and both lungs predict the decrease in systolic function of left ventricle, demonstrated in 90% patients with ischaemic heart disease and the above described localization of microcirculatory changes.

ВВЕДЕНИЕ

W.F.Friedman и E.Braunwald [1] одними из первых установили тесную зависимость между показателями среднего давления в левом предсердии (ЛП) и величинами перфузионных градиентов правого легкого, которые представляют собой отношение интенсивности легочной микроциркуляции (ЛМКЦ) в верхней зоне легкого к ее интенсивности в нижней зоне. Данная зависимость показывает: чем выше давление в ЛП, то есть, чем значительнее затруднен отток из легочных вен, тем в большей степени возрастает кровоток в верхней зоне правого легкого и уменьшается в его нижней зоне.

Хотя объектом исследований W.F.Friedman и E.Braunwald явились больные с митральным пороком, результаты дальнейших исследований

показали, что рассматриваемая взаимосвязь имеет место и при иной кардиальной патологии, сопровождающейся нарушением оттока из легочных вен, причем касается не только правого, но и левого легкого [2, 3]. Наиболее интенсивный кровоток при затруднении оттока из малого круга кровообращения (МКК) может наблюдаться не только в верхних, но и в нижележащих зонах, которые располагаются тем дальше от оснований легких, чем выше давление в ЛП [2].

Таким образом, затруднение оттока из легочных вен на уровне системы ЛМКЦ может отражаться по-разному. Однако неизвестно в виде каких вариантов у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) встречаются изменения ЛМКЦ при затруднении оттока крови из малого круга кровообращения и в какой мере они отражают состояние кардиогемодинамики.

Целью настоящего исследования явился анализ у пациентов с ИБС и затрудненным оттоком из легочных вен паттернов легочной микроциркуляции и их взаимосвязей с состоянием кардиодинамики левых отделов сердца и уровнем давления в легочной артерии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучено 97 больных с ИБС (71 мужчина и 26 женщин) без сопутствующей патологии дыхательной системы с синусовым ритмом в возрасте от 38 лет до 80 лет. Ведущим проявлением ИБС у 87 пациентов был синдром стенокардии и из них 54 человека в прошлом перенесли один, два или три инфаркта миокарда. У 3 больных была подострая стадия инфаркта миокарда и у 7 человек единственным проявлением заболевания был постинфарктный кардиосклероз.

Клинические проявления недостаточности кровообращения (НК) у 31 пациента отсутствовали, у 37 — не превышали I стадии и у 29 пациентов соответствовали II А-Б стадии. Глобальная систолическая функция левого желудочка (ЛЖ) у 24 пациентов была сохранна (фракция выброса $\geq 55\%$), у остальных 73 — снижена.

Контрольную группу составили 129 человек (78 мужчин и 51 женщина) без сердечно-сосудистой и бронхолегочной патологии в возрасте от 26 лет до 71 года.

Исследование ЛМКЦ у больных и контрольных испытуемых осуществлялось с помощью перфузионной сцинтиграфии легких (ПСЛ) с микросферами человеческого альбумина, меченными ^{99m}Tc , в вертикальном положении на гамма-камере МВ-9100 венгерского производства в соответствии с рекомендациями Минздрава СССР (1987). Процент радиоактивности, которая пропорциональна кровотоку, рассчитывался в трех равных по вертикали прямоугольных зонах передней и задней проекции легких, при этом сумма активностей каждой проекции принималась за 100%, а затем радиоактивность одноименных зон передней и задней проекции усреднялась.

Критерием включения больных в исследование было наличие у них затруднения оттока из малого круга кровообращения, которое констатировалось, если имела место гиперперфузия хотя бы одной средней или верхней зоны, либо гипоперфузия нижней зоны левого легкого. Гиперперфузия зоны выявлялась по показателю интенсивности ЛМКЦ, превышавшему верхнюю границу нормы, а гипоперфузия — когда ее показатель выходил за пределы нижней границы нормы. При этом использовались ранее опубликованные нормативы интенсивности ЛМКЦ в отдельных зонах легких [4].

Таким образом, из 250 пациентов с ИБС было отобрано 97 больных, характеристика которых представлена выше.

Систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) определялось на эхокардиографе Sim-5000 по методике описанной в литературе [5].

С помощью ультразвукового метода по общепринятой методике у больных и контрольных испытуемых также изучалось морфофункциональное состояние левых отделов сердца. Систолическая функция ЛП оценивалась по показателю укорочения его переднезаднего размера в систолу, а темп релаксации миокарда ЛЖ по скорости расслабления задней стенки.

Достоверность различий количественных показателей определялась с помощью t-критерия Стьюдента, а различий встречаемости изменений показателей оценивалась с помощью критерия χ^2 и точного метода Фишера; цифровой материал представлен в виде средних значений и их стандартной ошибки.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Изменения ЛМКЦ, которые в соответствии с критерием отбора больных с ИБС для исследования имели место в каждом из 97 случаев, были, прежде всего, проанализированы по группе в целом.

Как видно из табл. 1, затруднение оттока из малого круга кровообращения на уровне системы микроциркуляции проявилось у пациентов гиперперфузией верхних и средних зон легких в сочетании с гипоперфузией их нижних зон. При этом интенсивность ЛМКЦ в верхней зоне левого легкого превосходила ее интенсивность в нижней зоне, что представляло картину, противоположную таковой у контрольных испытуемых. Преобладание кровотока в апикальной зоне легкого над кровотоком в базальной зоне, было названо нами феноменом «опрокинутого» легкого. Перераспределение кровотока между верхней и нижней зоной правого легкого оказалось менее выраженным, чем перераспределение кровотока между идентичными зонами левого легкого, что также нашло отражение в показателях перфузионных градиентов, которые в среднем составили для левого и правого легкого соответственно $1,05 \pm 0,02$ и $0,92 \pm 0,02$ ($p < 0,001$). Это свидетельствовало о более значительном затруднении оттока крови из левого легкого, чем из правого. Нарушение оттока из малого круга сопровождалось у больных с ИБС не только изменениями ЛМКЦ, но и повышением СДЛА.

Из данных табл. 1 видно, что при одинаковой направленности изменений ЛМКЦ в симметричных зонах легких, ее интенсивность в этих зонах у пациентов с ИБС достоверно различалась. Однако различия перфузии одноименных зон

Таблица 1

**Данные перфузионной сцинтиграфии легких и систолическое давление в легочной артерии
у больных с ишемической болезнью сердца и контрольных испытуемых**

Область исследования	Контроль (n = 37)	Больные с ИБС (n = 97)	p
	Интенсивность легочной микроциркуляции (%)		
Левое легкое:			
верхняя зона	28,2±0,42**	30,1±0,28*	< 0,001
средняя зона	38,3±0,27	41,0±0,24**	< 0,001
нижняя зона	33,5±0,43***	28,9±0,24**	< 0,001
Правое легкое:			
верхняя зона	26,2±0,48	28,5±0,34	< 0,001
средняя зона	38,7±0,31	39,9±0,26	< 0,01
нижняя зона	35,1±0,45	31,6±0,35	< 0,001
СДЛА	19,7±0,6	29,6±1,3	< 0,001

Примечание. СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, * — достоверность различий по сравнению с интенсивностью легочной микроциркуляции в одноименной зоне правого легкого при $p < 0,001$, ** — при $p < 0,01$; *** — при $p < 0,05$.

легких наблюдались не только у пациентов с ИБС, но и у лиц контрольной группы, у которых интенсивность ЛМКЦ в апикальной зоне левого легкого была выше, а в базальной ниже, чем в идентичных зонах правого легкого. Различия перфузии перечисленных зон легких у лиц контрольной группы и больных с ИБС существовали несмотря на то, что эти зоны находились в изогравитационных условиях.

На основании анализа всех изменений ЛМКЦ, встретившихся у 97 больных с ИБС, были выделены 4 паттерна. Основными критериями отнесения изменений ЛМКЦ к тому или иному паттерну явились положение зоны гиперперфузии (средняя или верхняя) и ее наличие в одном или обоих легких, либо локализация зоны гипоперфузии в левом легком, как единственное изменение ЛМКЦ. Снижение интенсивности ЛМКЦ в нижней зоне при наличии гиперперфузии в верхней или средней зоне встречалось не всегда и было тем вероятнее, чем значительнее была выражена гиперперфузия вышележащей зоны.

В табл. 2 представлена характеристика выделенных паттернов ЛМКЦ.

Из данных таблицы видно, что затруднение оттока из легочных вен у основной массы больных с сохранной систолической функцией ЛЖ проявлялось в виде первого паттерна ЛМКЦ и в 6 раз реже в виде второго или третьего паттернов. У больных с систолической дисфункцией ЛЖ первый паттерн ЛМКЦ регистрировался реже ($p = 0,0057$), а третий паттерн чаще ($p = 0,0399$), чем у пациентов с сохранной систолической функцией данной камеры сердца. Достоверные различия в частоте встречаемости второго паттерна ЛМКЦ среди пациентов без и с систолической дисфункцией ЛЖ отсутствовали. Четвертый паттерн ЛМКЦ наблюдался только у пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ, причем в небольшом проценте случаев.

В табл. 3 отражены данные ПСЛ и уровень СДЛА больных с наиболее часто встречающимися паттернами ЛМКЦ.

Таблица 2

Характеристика паттернов легочной микроциркуляции и их распространенность среди больных с ИБС с сохранной и сниженной систолической функцией левого желудочка

Характеристика паттерна	Группа больных	
	с сохранной СФ ЛЖ	со сниженной СФ ЛЖ
Первый. Гиперперфузия средней и (или) гипоперфузия нижней зоны левого легкого	18 (75%)	29 (39,7%)
Второй. Гиперперфузия средней зоны левого и правого легкого без или в сочетании с гипоперфузией одной либо обеих нижних зон	3 (12,5%)	16 (21,9%)
Третий. Гиперперфузия верхней зоны одного или обоих легких в сочетании с изменениями микроциркуляции в нижележащих зонах или без таковых	3 (12,5%)	26 (35,6%)
Четвертый. Гиперперфузия средней и гипоперфузия нижней зоны правого легкого	—	2 (2,7%)

Примечание. Здесь и в табл. 3. СФ ЛЖ — систолическая функция левого желудочка.

Таблица 3

Данные перфузионной сцинтиграфии легких и уровень систолического давления в легочной артерии у больных с ИБС с разными паттернами легочной микроциркуляции

Область исследования	Группа обследованных больных			
	1-й паттерн		2-й паттерн	3-й паттерн
	сохранная СФ ЛЖ (n=18)	сниженная СФ ЛЖ (n=29)	сниженная СФ ЛЖ (n=16)	сниженная СФ ЛЖ (n=26)
	Интенсивность легочной микроциркуляции (%)			
Левое легкое:				
верхняя зона	28,6±0,49++	28,9±0,37+	28,7±0,51	33,4±0,35*
средняя зона	41,9±0,24*	41,9±0,20*+	42,4±0,29*	38,6±0,54
нижняя зона	29,5±0,51*	29,2±0,37*+	28,9±0,49*	28,0±0,58*+++
Правое легкое:				
верхняя зона	26,5±0,54	26,6±0,42	27,5±0,57	32,2±0,49*
средняя зона	39,5±0,41	40,0±0,21**	43,1±0,24*†	37,7±0,43
нижняя зона	34,0±0,72	33,4±0,40**	29,4±0,64*†	30,1±0,64*
СДЛА	20,5±1,4	30,8±2,3*‡	28,8±2,4**‡	38,5±3,0*

Примечание. СДЛА — систолическое давление в легочной артерии. * — достоверность различий по сравнению с контролем при $p < 0,001$; ** — при $p < 0,01$; † — достоверность различий по сравнению с пациентами с первым паттерном и сниженной СФ ЛЖ при $p < 0,001$; ‡ — достоверность различий по сравнению с больными с 3-м паттерном при $p < 0,05$; + — достоверность различий по сравнению с интенсивностью легочной микроциркуляции в одноименной зоне правого легкого при $p < 0,001$; ++ — при $p < 0,01$; +++ — при $p < 0,05$.

Из табл. 3 видно, что у пациентов с первым паттерном ЛМКЦ и сохранной систолической функцией ЛЖ имели место гиперперфузия средней и гипоперфузия нижней зоны левого легкого, тогда как изменения ЛМКЦ в правом легком отсутствовали. Следовательно, затруднение оттока крови происходило только из левого легкого и, судя по нормальному уровню СДЛА, было небольшим. В отличие от больных с сохранной систолической функцией ЛЖ и первым паттерном ЛМКЦ, у пациентов с тем же паттерном и сниженной систолической функцией ЛЖ изменения микроциркуляции наблюдались не только в левом легком, но и в средней и нижней зоне правого легкого. Изменения микроциркуляции в правом легком были выявлены в результате статистической обработки, хотя у каждого отдельно взятого больного с систолической дисфункцией ЛЖ и первым паттерном ЛМКЦ они отсутствовали. Наличие у них по суммарным данным гиперперфузии обеих средних и гипоперфузии обеих нижних зон указывало на нарушение оттока как из левого, так и из правого легкого, которое в целом было более выраженным, чем у больных с первым паттерном ЛМКЦ и сохранной систолической функцией ЛЖ. Об этом же свидетельствовало повышение СДЛА.

Топография изменений ЛМКЦ у пациентов с первым и вторым паттернами и систолической дисфункцией ЛЖ была одинаковой, но гиперперфузия средней и гипоперфузия нижней зоны правого легкого оказались более выраженными у больных со вторым паттерном ЛМКЦ. В тоже время средние уровни повышенного СДЛА

у них были практически одинаковыми, что указывало на отсутствие различий в степени нарушения оттока из МКК. Изменения ЛМКЦ у пациентов с третьим паттерном включали гиперперфузию обеих верхних и гипоперфузию обеих нижних зон легких. При этом интенсивность кровотока в верхних зонах у них преобладала над ее интенсивностью в нижних зонах, т. е., наблюдался феномен «опрокинутого» левого и правого легкого.

По сравнению с пациентами с первым и вторым паттернами и сниженной систолической функцией ЛЖ, СДЛА у больных с третьим паттерном ЛМКЦ было наиболее высоким, что отражало и наиболее выраженное затруднение оттока из МКК.

Результаты изучения структуры паттернов ЛМКЦ показали, что асимметрия перфузии одноименных зон легких встречается в виде трех вариантов (см. табл. 3). При первом из них различия касались перфузии симметричных зон легких, интенсивность ЛМКЦ в которых не отличалась от нормы (верхние зоны у больных с первым паттерном ЛМКЦ с сохранной и сниженной систолической функцией ЛЖ). Этот же тип асимметрии перфузии наблюдался у лиц контрольной группы (см. табл. 1).

Второй вариант асимметрии кровотока представлен различиями перфузии между одноименными зонами, интенсивность ЛМКЦ в одной из которых была изменена, а в другой не отличалась от нормы (средние и нижние зоны у пациентов с первым паттерном ЛМКЦ и сохранной систолической функцией ЛЖ). Четвертый паттерн

ЛМКЦ также имел признаки второго варианта асимметрии кровотока (см. табл. 2).

Третий вариант асимметрии перфузии формировался за счет разной степени отклонения от нормы показателей интенсивности ЛМКЦ в изогравитационных зонах легких (нижние зоны у больных с третьим паттерном ЛМКЦ). У пациентов со вторым паттерном ЛМКЦ феномен асимметрии кровотока отсутствовал.

Далее в группах больных с разными паттернами ЛМКЦ определялся процент лиц с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ). Выяснилось, что из 18 пациентов с сохранной систолической функцией ЛЖ и первым паттерном микроциркуляции ЛАГ с СДЛА 37 мм рт. ст. встретилась лишь в одном случае (5,6%). Среди больных со сниженной систолической функцией ЛЖ и первым и вторым паттернами микроциркуляции ЛАГ отмечалась соответственно в 11 (37,9%) из 29 и в 6 (37,5%) из 16 случаев, т. е., с одинаковой частотой. Уровни повышенного СДЛА колебались у них от 32 до 62 мм рт. ст. и от 33 до 47 мм рт. ст. соответственно.

Из 26 пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ и третьим паттерном ЛМКЦ повышение СДЛА от 32 до 67 мм рт. ст. имело место у 18 (69,2%). Одинаковая частота ЛАГ у больных с первым и вторым паттернами ЛМКЦ позволяла при проведении статистического анализа рассматривать их как единую группу с наличием ЛАГ в 17 (37,8%) из 45 случаев. Результаты статистической обработки показали, что у пациентов объединенной группы ЛАГ встречалась достоверно чаще, чем у больных с сохранной систолической функцией ЛЖ и первым паттерном ЛМКЦ ($p = 0,0126$), но достоверно реже, чем у пациентов с третьим паттерном ЛМКЦ ($p = 0,0210$).

При более детальном анализе выяснилось, что феномен «опрокинутого» левого или правого легкого имели по 6 пациентов с третьим паттерном ЛМКЦ и при каждом варианте феномена в половине случаев отмечалась ЛАГ. У остальных 14 из 26 больных с третьим паттерном ЛМКЦ наблюдался феномен «опрокинутого» левого и правого легкого, который в 12 случаях сочетался с ЛАГ. Иными словами, ЛАГ имела место у 50% пациентов с односторонним феноменом «опрокинутого» легкого и у 85,7% больных с двусторонним феноменом ($p = 0,0441$).

Таким образом, третий паттерн ЛМКЦ является предиктором ЛАГ у пациентов с ИБС и систолической дисфункцией ЛЖ.

На основании данных табл. 2, нетрудно убедиться, что только у 24 (24,7%) из 97 больных глобальная систолическая функция ЛЖ была сохранна, тогда как у остальных 73 (75,3%) пациентов имело место ее снижение. Это свидетельствует, что изменения ЛМКЦ, отражающие за-

труднение оттока из малого круга, в большинстве случаев формировались на фоне систолической дисфункции ЛЖ.

Результаты дальнейшего анализа показали, что частота, с которой у больных отмечается систолическая дисфункция ЛЖ, зависит от локализации изменений ЛМКЦ. Так, из 55 пациентов с изменениями ЛМКЦ только в левом легком (первая группа) фракция выброса (ФВ) ЛЖ $< 55\%$ наблюдалась у 36 (65,5%), а из 42 больных с изменениями ЛМКЦ в правом легком или в обоих (вторая группа) у 38 или в 90,5% случаев ($p = 0,0042$). При этом затруднение оттока из малого круга кровообращения у пациентов второй группы было более выраженным, чем у больных первой группы, о чем свидетельствовал у них более высокий уровень СДЛА. Его средние значения у пациентов первой и второй группы составили соответственно $26,9 \pm 1,5$ и $33,1 \pm 2,1$ мм рт. ст. ($p < 0,05$) против $19,7 \pm 0,6$ мм рт. ст. в контроле ($p < 0,001$).

Итак, изменения ЛМКЦ в правом или обоих легких могут рассматриваться в качестве предиктора систолической дисфункции ЛЖ у больных с ИБС.

Трактовка состояния гемодинамики малого круга кровообращения у обследованных больных осуществлялась с учетом ранее установленных диастолических факторов затруднения оттока из легочных вен, к которым относятся гипертрофия и замедление расслабления миокарда ЛЖ, увеличение его конечного диастолического объема (КДО), а также снижение систолической функции ЛП [6].

Все перечисленные факторы имели место у пациентов с ИБС (табл. 4) и способствовали затруднению оттока из легочных вен во время диастолы, тогда как снижение глобальной систолической функции ЛЖ, которое, судя по среднему показателю ФВ было умеренным, приводило к нарушению оттока из малого круга в период систолы. Результатом затруднения оттока из легочных вен во время систолы и диастолы и явились у изученных больных изменения ЛМКЦ и повышение СДЛА (см. табл. 1).

Из данных табл. 5 видно, что средние значения не только ФВ, но и КДО ЛЖ у больных с первым паттерном ЛМКЦ и сохранной систолической функцией ЛЖ не отличались от их средних значений в контроле. Это исключало у них затруднение оттока из легочных вен во время систолы и влияние на отток в период диастолы увеличения КДО ЛЖ. Затруднение оттока из малого круга кровообращения во время диастолы было обусловлено у рассматриваемых больных снижением систолической функции ЛП, гипертрофией ЛЖ и замедлением расслабления миокарда его задней стенки.

Как уже отмечалось, затруднение оттока у них было небольшим, на что указывало отсутствие

Таблица 4

Данные эхокардиографии левых отделов сердца больных с ишемической болезнью сердца

Показатель	Контроль (n = 39)	Больные с ИБС (n = 97)	p
УО	76,7±2,4	73,0±2,3	—
ФВ	66,3±1,2	44,1±1,7	<0,001
КДО	117,2±3,7	180,6±6,9	<0,001
ИММЛЖ	107±2,6	166±6,5	<0,01
СРЗСЛЖ	6,39±0,20	3,63±0,26	<0,001
%ДС ПЗРЛП	28,8±1,1	19,9±1,1	<0,001

Примечание. Здесь и в табл. 5. УО — ударный объем (мл); ФВ — фракция выброса (%); КДО — конечный диастолический объем (мл); ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка (г×м⁻²); СРЗСЛЖ — скорость расслабления задней стенки левого желудочка (см×с⁻¹); %ДС ПЗРЛП — фракция укорочения левого предсердия (%).

Таблица 5

Данные эхокардиографии левых отделов сердца больных с ишемической болезнью сердца с разными паттернами легочной микроциркуляции

Показатель	Группа обследованных больных			
	1-й паттерн		2-й паттерн сниженная СФ ЛЖ (n = 16)	3-й паттерн сниженная СФ ЛЖ (n = 26)
	сохранная СФ ЛЖ (n = 18)	сниженная СФ ЛЖ (n = 29)		
УО	93,6±5,4**	71,9±3,5	58,9±4,7**	66,4±3,9***
ФВ	70,1±1,9	39,4±1,7*†	38,1±2,3*†	31,7±2,0*
КДО	135,5±9,3	190,3±10,9*	166,0±19,2***†	222,9±14,2*
ИММЛЖ	138±8,6**	181±12,8*‡	138±14,0***†	192±14,1*
СРЗСЛЖ	5,02±0,46**	3,14±0,43*†	2,74±0,48*†	3,17±0,53*
%ДС ПЗРЛП	23,5±1,9***	22,2±2,3***	17,3±2,1*	16,0±2,2*

Примечание. † — достоверность различий по сравнению с больными с 3-м паттерном при p < 0,05; ‡ — достоверность различий по сравнению с пациентами со 2-м паттерном при p < 0,05; | — достоверность различий по сравнению с больными с сохранной СФ ЛЖ и 1-м паттерном при p < 0,05; * — при p < 0,001; † — при p < 0,01; * — достоверность различий по сравнению с контролем при p < 0,001; ** — при p < 0,01; *** — при p < 0,05.

повышения давления в легочной артерии. У пациентов с сохранной систолической функцией ЛЖ и первым паттерном ЛМКЦ имело место увеличение ударного объема (УО), которое одновременно увеличением КДО не сопровождалось и, вероятно, было обязано возрастанию инотропного влияния на сердце симпатoadrenalной системы.

У больных с систолической дисфункцией ЛЖ и первым паттерном ЛМКЦ наблюдалось умеренное снижение ФВ, а также наличие факторов, ответственных за затруднение оттока в период диастолы: гипертрофии, замедления расслабления миокарда, увеличения КДО ЛЖ и снижения систолической функции ЛП. По сравнению с пациентами с первым паттерном ЛМКЦ и сохранной систолической функцией ЛЖ, морфофункциональное состояние левых отделов сердца у больных с одноименным паттерном и сниженной систолической функцией ЛЖ было более отягощенным, что определило у них более выраженные изменения легочного кровообращения.

Различия в состоянии систолических и диастолических факторов нарушения оттока из малого круга у пациентов с первым и вторым пат-

тернами ЛМКЦ и систолической дисфункцией ЛЖ было небольшим и заключалось в наличии у последних менее выраженной гипертрофии ЛЖ. Поэтому степень затруднения оттока из легочных вен у пациентов с первым и вторым паттернами ЛМКЦ и систолической дисфункцией ЛЖ была практически одинаковой.

Из табл. 5 видно, что у больных со вторым паттерном ЛМКЦ имело место снижение УО, в то время как у пациентов с первым паттерном его среднее значение не отличалось от такового в контроле. Поскольку по степени выраженности систолической дисфункции и увеличения КДО ЛЖ больные рассматриваемых групп не различались, связывать с ними снижение УО представлялось не обоснованным. По всей видимости, в генезе снижения УО у них играло роль дополнительное ограничение притока крови к ЛЖ в условиях сужения артериол нижней зоны правого легкого, которое, судя по степени ее гипоперфузии, было более выраженным, чем у пациентов с первым паттерном ЛМКЦ (табл. 3). Результаты сравнительного анализа показали, что значения УО < 60 мл имели место у 9 (56,2%) из 16 больных со вторым паттерном ЛМКЦ и у 6 (20,7%) из 29 пациентов с первым паттерном (p = 0,0364).

Итак, второй паттерн ЛМКЦ является маркером снижения УО у больных ИБС с систолической дисфункцией ЛЖ и показанием к определению УО.

Формирование третьего паттерна ЛМКЦ происходило в условиях резкого снижения ФВ и значительной дилатации ЛЖ. Наряду с систолической дисфункцией и увеличением КДО ЛЖ, затруднению оттока из легочных вен у больных с третьим паттерном ЛМКЦ способствовали его гипертрофия и замедление расслабления миокарда задней стенки, а также снижение систолической функции ЛП.

Ведущими факторами, обусловившими у пациентов с третьим паттерном ЛМКЦ наиболее выраженные расстройства легочного кровообращения по сравнению с пациентами с первым и вторым паттернами, явились тяжелая систолическая дисфункция в сочетании со значительным расширением ЛЖ. Эти же факторы обусловили падение УО.

Как уже отмечалось, третий паттерн ЛМКЦ является предиктором ЛАГ у больных с ИБС со сниженной систолической функцией ЛЖ.

Результаты сравнительного анализа данных эхокардиографии левых отделов сердца у больных с изменениями ЛМКЦ только в левом легком (первая группа) и в правом и в обоих легких (вторая группа) показали, что у последних систолическая дисфункция ЛЖ, а стало быть и затруднение оттока из малого круга во время систолы, были более выраженными (табл. 6).

превосходила таковую у пациентов первой группы, что и определило у них более выраженное затруднение оттока из МКК.

Как было показано ранее, доминирующими факторами затруднения оттока из малого круга кровообращения у больных с систолической дисфункцией ЛЖ являются снижение его систолической функции и увеличение КДО [6]. В свете этих данных становится понятным, почему систолическая дисфункция ЛЖ встречалась достоверно чаще у больных с изменениями ЛМКЦ в правом и обоих легких, чем у пациентов с ее изменениями только в левом легком.

Оценка клинического статуса больных с разными паттернами ЛМКЦ проводилась с помощью балльной шкалы. Отсутствие у пациента проявлений НК принималось за 0 баллов, наличие НК I стадии за 1 и НК II А-Б стадии за 2 балла. Выраженность клинических проявлений НК у больных с сохранной систолической функцией ЛЖ и первым паттерном ЛМКЦ в среднем составила $0,33 \pm 0,10$ балла и была наименее значительной по сравнению с пациентами с систолической дисфункцией ЛЖ и первым ($p < 0,001$), вторым ($p < 0,01$) и третьим паттерном ЛМКЦ ($p < 0,001$). Суммарный балл проявлений НК у больных со сниженной систолической функцией ЛЖ и первым и вторым паттерном ЛМКЦ составил соответственно $1,07 \pm 0,14$ и $0,94 \pm 0,19$, т. е., существенно не различался. Дальнейшее нарастание манифестации НК наблюдалось у пациентов с третьим паттерном ЛМКЦ, у которых ее средний балл со-

Таблица 6

Данные эхокардиографии левых отделов сердца больных с ишемической болезнью сердца с разной локализацией изменений легочной микроциркуляции

Показатель	Локализация изменений легочной микроциркуляции		p
	левое легкое (n = 55)	левое и (или) правое легкое (n = 42)	
УО	$78,5 \pm 3,1$	$65,9 \pm 3,3$	$< 0,01$
ФВ	$48,9 \pm 2,4^*$	$37,9 \pm 1,9^*$	$< 0,001$
КДО	$172,2 \pm 7,6^*$	$191,5 \pm 12,4^*$	—
ИММЛЖ	$161 \pm 8,1^*$	$173 \pm 10,9^*$	—
СРЗСЛЖ	$3,91 \pm 0,31^*$	$3,26 \pm 0,44^*$	—
%ДС ПЗРЛП	$22,4 \pm 1,4^*$	$16,7 \pm 1,6^*$	$< 0,01$

Проявлением систолической дисфункции ЛЖ у пациентов второй группы также явилось снижение УО, средний показатель которого у больных первой группы не отличался от его среднего показателя у контрольных испытуемых. Более значительным у пациентов второй группы было нарушение оттока из легочных вен и во время диастолы, чему способствовала у них более выраженная систолическая дисфункция ЛП.

Следовательно, отягощенность состояния левых отделов сердца у больных второй группы

ставил $1,46 \pm 0,13$, превосходя таковой у больных с первым и вторым паттерном ЛМКЦ ($p < 0,05$).

Выраженность клинических проявлений НК у пациентов с изменениями ЛМКЦ только в левом легком в среднем равнялась $0,80 \pm 0,09$ балла, а у больных с изменениями ЛМКЦ в правом и обоих легких $1,17 \pm 0,13$ балла ($p < 0,05$).

Таким образом, состояние гемодинамики малого круга у пациентов с разными паттернами ЛМКЦ согласовалось с данными клинической картины.

У здорового человека, находящегося в вертикальном положении, отмечается постепенное нарастание интенсивности кровотока по мере перехода от верхушек легких к их основаниям, обусловленное влиянием гравитационных сил [7]. Поэтому кровоток в базальных отделах легких преобладает над кровотоком в апикальных отделах, что и было зарегистрировано у контрольных испытуемых. Вместе с тем, наибольшая интенсивность ЛМКЦ у них отмечалась не в нижних, а в средних зонах легких. Объясняется это тем, что оценка радиоактивности производилась в трех равных по вертикали зонах передней и задней проекции легких, которые не соответствуют трем зонам Веста. В результате в средние зоны попали не только вторые, но частично и третьи зоны Веста со свойственным им наиболее интенсивным кровотоком. Таким образом, интенсивность ЛМКЦ в средних зонах легких превысила таковую в их нижних зонах.

Распределение ЛМКЦ, аналогичное установленному у лиц контрольной группы, наблюдали в условиях нормы и другие авторы [8, 9].

На основе анализа состояния ЛМКЦ у контрольных испытуемых и больных с ИБС выявлено 3 варианта асимметрии перфузии одноименных зон легких, которые в одних паттернах ЛМКЦ сочетались, в других существовали по отдельности. При первом варианте различия перфузии одноименных зон легких имели место без отклонения в них интенсивности ЛМКЦ от нормы. Второй вариант асимметрии кровотока характеризовался различиями перфузии симметричных зон легких, в одной из которых интенсивность ЛМКЦ была изменена, а в другой ее показатель не отличался от нормы. При третьем варианте асимметрия перфузии формировалась за счет различий в выраженности изменений интенсивности ЛМКЦ в одноименных зонах легких.

Асимметрия перфузии по первому варианту наблюдалась у лиц контрольной группы (верхние и нижние зоны) и у больных с первым паттерном ЛМКЦ (верхние зоны). Второй вариант асимметрии кровотока имели пациенты с первым паттерном ЛМКЦ и сохранной систолической функцией ЛЖ, у которых изменения перфузии локализовались только в левом легком, и больные с четвертым паттерном ЛМКЦ и изменениями перфузии только в правом легком. Третий вариант асимметрии перфузии отмечался у больных с третьим паттерном ЛМКЦ (нижние зоны). У пациентов со вторым паттерном ЛМКЦ ее асимметрия отсутствовала.

Таким образом, феномен асимметрии ЛМКЦ не является прерогативой больных ИБС и неотъемлемым атрибутом их легочного кровообращения.

Результаты проведенных исследований согласуются с данными, представленными в единичных публикациях и свидетельствующими о наличии различий перфузии симметричных зон легких в условиях нормы и при ИБС [8–10]. Однако ни в одной из перечисленных работ это явление не анализируется и его генез остается неизвестным. В частности, объяснить асимметрию перфузии одноименных зон легких влиянием силы тяжести не представляется возможным, так как эти зоны находятся в изогравитационных условиях. Поэтому при трактовке феномена асимметрии перфузии внимание привлекли анатомические различия строения левого и правого легкого. Так, известно, что по объему правое легкое на 10% больше левого и что между легкими имеются существенные различия с точки зрения пространственной ориентации сосудов, количества отдельных сосудистых элементов и их расположения относительно жестких ветвей бронхиального дерева. [11].

Впадение легочных вен в левое предсердие также подвержено значительным индивидуальным различиям: нередко среднедолевая вена впадает в предсердие самостоятельным устьем между верхней и нижней легочными венами, а левые легочные вены перед впадением в предсердие нередко сливаются в общий ствол [12]. Можно предположить, что анатомическая асимметрия сосудистого русла легких и вариации впадения легочных вен в левое предсердие определяют функциональную асимметрию, которая выразилась в разной интенсивности ЛМКЦ в изогравитационных зонах легких в контроле и у пациентов с ИБС.

Представляется, что второй и третий варианты асимметрии ЛМКЦ отражают соответственно абсолютное или относительное преобладание затруднения оттока крови от одного из легких, что, вероятно, может способствовать одностороннему отеку легкого.

В литературе описан случай правостороннего кардиогенного отека легкого у больной с ИБС [10].

Систолическая дисфункция ЛЖ наблюдалась у 75% обследованных пациентов и выступала в качестве одного из основных механизмов затруднения оттока из МКК и связанных с ним сдвигов со стороны ЛМКЦ. В особенности это касалось больных с изменениями микроциркуляции в правом или обоих легких, 90,5% которых имели ФВ ЛЖ < 55%. Отсюда данная локализация изменений ЛМКЦ может рассматриваться в качестве предиктора систолической дисфункции ЛЖ у пациентов с ИБС.

Отличительной чертой второго паттерна ЛМКЦ явилось снижение у 56,2% его носителей УО, не связанное с систолической дисфункцией и дилатацией ЛЖ. Падение ударного выброса

у этой категории больных, скорее всего, было обусловлено ограничением притока крови к левому желудочку в условиях сужения прекапилляров нижних зон легких.

У пациентов с третьим паттерном микроциркуляции отмечалась базально-апикальная инверсия кровотока в одном или обоих легких, то есть, одно- или двухсторонний феномен «опрокинутого» легкого, который соответственно в 50% и 85,7% случаев сочетался с ЛАГ. По данным литературы базально-апикальная инверсия легочного кровотока происходит при повышении давления заклинивания в 2,5 раза против верхней границы нормы [13]. Высокое легочное венозное давление, распространяясь на артериальный отдел МКК больных с третьим паттерном ЛМКЦ, способствовало развитию у 69,2% из них ЛАГ.

Таким образом, паттерны легочной микроциркуляции являются предикторами различных изменений со стороны кардиогемодинамики у больных с ИБС.

ВЫВОДЫ

1. Изменения легочной микроциркуляции у больных с ишемической болезнью сердца встречаются в виде 4 паттернов, при первом из которых имеет место гиперперфузия средней

и (или) гипоперфузия нижней зоны левого легкого, при втором — гиперперфузия средних зон, а при третьем — одной или обеих верхних зон легких без или в комбинации с гипоперфузией одной или обеих нижних зон; четвертый паттерн включает в себя гиперперфузию средней и гипоперфузию нижней зоны правого легкого.

2. У 56% больных со вторым паттерном легочной микроциркуляции отмечалось снижение ударного объема, не связанное с систолической дисфункцией левого желудочка.

3. У 69% пациентов с третьим паттерном легочной микроциркуляции наблюдалась легочная артериальная гипертензия с уровнем систолического давления от 32 мм рт. ст. до 67 мм рт. ст.

4. Больные с ишемической болезнью сердца, у которых изменения легочной микроциркуляции локализовались только в левом легком, имели сниженные показатели фракции выброса левого желудочка в 66% случаев, а пациенты с изменениями микроциркуляции в правом и обоих легких — в 90% случаев.

5. Различия интенсивности микроциркуляции в симметричных зонах легких встречаются как у больных с ишемической болезнью сердца, так и у контрольных испытуемых и существуют, несмотря на изогравитационные условия данных зон.

ЛИТЕРАТУРА

1. Friedman W.F., Braunwald E. Alterations in regional pulmonary blood flow in mitral valve disease studied by radioisotope scanning. A simple nontraumatic technique for estimation of left atrial pressure // *Circulation*.— 1966.— Vol. 34, № 3.— P. 363–376.
2. Hughes J.M.B. et al. Factors determining the distribution of pulmonary blood flow in patients with raised pulmonary venous pressure // *Clin. Science*.— 1969.— Vol. 37, № 3.— P. 847–858.
3. Turner A.F., Lau F.Y.K., Jacobson G., Turner A.F. A method for the estimation of pulmonary venous and arterial pressures from the routine chest roentgenogram // *Amer. J. of Roentgenol.*— 1972.— Vol. 116, № 1.— P. 97–106.
4. Бодров В.Е. Диагностика начальной стадии недостаточности левых отделов сердца // *Terra Medica nova*.— 2001.— № 1.— С. 46–48.
5. Isobe M. et al. Prediction of pulmonary arterial pressure in adults by pulsed doppler echocardiography // *Amer. J. Cardiol.*— 1986.— Vol. 57, № 4.— P. 316–321.
6. Бодров В.Е. Легочное кровообращение у больных ишемической болезнью сердца и митральным стенозом: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.— СПб., 2001.— 41с.
7. Уэст Дж. Физиология дыхания: пер. с англ.— М.: Мир, 1988.— 200 с.
8. Тепляков А.Т. Микроциркуляция при патологии малого круга (ранняя диагностика, патогенез, клиника, лечение).— Томск: Томск. ун-т, 1988.— 208 с.
9. Mohsenifar Z. et al. Changes in distribution of lung perfusion and ventilation at rest and during maximal exercise // *Chest*.— 1985.— Vol. 87, № 3.— P. 359–362.
10. Misawa Y. et al. Unilateral pulmonary edema in a patient with ischemic heart failure // *Jap. Heart J.*— 1997.— Vol. 38, № 6.— P. 859–863.
11. Симбирцев С.А., Лойт А.А. Топографическая и компьютерная анатомия легких: учеб. пособие для врачей.— СПб.: СПбМАПО, 1997.— 70 с.
12. Михайлов С.С. Клиническая анатомия сердца.— М.: Медицина, 1987.— 288 с.
13. Dawson A., Rocamora J.M., Morgan J.R., Dawson A. Regional lung function in chronic pulmonary congestion with and without mitral stenosis // *Amer. Rev. resp. Dis.*— 1976.— Vol. 113, № 1.— P. 51–59.

Поступила в редакцию 17.10.2006 г.
Рецензент Н.А.Беляков.

МЕДИЦИНСКАЯ ЭКОЛОГИЯ

УДК 615.851.83:612.017.1:796.056

ВЛИЯНИЕ ВИБРАЦИОННЫХ УПРАЖНЕНИЙ НА СОСТОЯНИЕ ЛИМФОИДНОГО ЗВЕНА ИММУНИТЕТА У СПОРТСМЕНОВ

В.А.Остапенко, А.А.Михеев, Н.А.Ивко

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

INFLUENCES OF VIBRATION EXERCISES ON THE STATE OF IMMUNITY LYMPHOID LINK IN SPORTSMEN

V.A.Ostapenko, A.A.Mikheev, N.A.Ivko

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

© В.А.Остапенко, А.А.Михеев, Н.А.Ивко, 2006 г.

Проведено исследование по изучению влияния метода СБА на содержание основных популяций и субпопуляций лимфоцитов в крови у учащихся-пловцов. Методом проточной цитофлуориметрии с использованием моноклональных антител определяли количество CD3-/CD19+, CD3+/CD19-, CD3+/CD4+, CD3+/CD8+, CD3-/CD16+56+, CD3+/CD16+56+ и CD3+/HLADR+ клеток. Установлено достоверное увеличение CD3+/CD19-, CD3+/CD4+, CD3+/CD16+56+ клеток при снижении CD3-/CD16+56+. Метод СБА обладает некоторым иммуномодулирующим действием. Однако использование в процессе подготовки спортсменов метода СБА сопровождается увеличением напряженности защитных механизмов.

Effect of Biological activity simulation (BAS) on the content of major populations and subpopulations of blood lymphocytes in student-swimmers was studied. The amount of CD3-/CD19+, CD3+/CD19-, CD3+/CD4+, CD3+/CD8+, CD3-/CD16+56+, CD3+/CD16+56+ и CD3+/HLA-DR+ cells was estimated by means of cytofluorimetry with application of monoclonal antibodies. Both significant increase of CD3+/CD19-, CD3+/CD4+, CD3+/CD16+56+ cells and decrease of CD3-/CD16+56+ cells was found. SBA method has a certain immunomodulating effect. However, application of SBA method for athletes' training stress prevention mechanisms.

ВЕДЕНИЕ

Известно, что при длительной и интенсивной физической нагрузке у спортсменов могут возникать изменения и существенные колебания параметров иммунитета со стороны фагоцитарного, Т- и В-клеточного звеньев иммунитета, что в ряде случаев ведет к развитию вторичных иммунодефицитных состояний, лимитирующих работоспособность [1–6].

Тренировочные воздействия и восстановительные мероприятия являются главными факторами повышения спортивной работоспособности и адаптации к нагрузкам [7]. Одним из методов, сочетающим в себе эти две стороны, является метод стимуляции биологической активности организма (СБА), основанный на применении дозированных вибрационных упражнений [8, 9]. Известно, что вибрация является физическим стрессором, вызывающим раз-

нообразные нейровегетативные и соматические реакции в организме человека. Биологические эффекты вибрации могут быть обусловлены как их прямым воздействием на клетку и субклеточные структуры, так и опосредованно — через нейрогуморальные и нейрорефлекторные механизмы.

Данные литературы о воздействии вибрации на иммунную систему показывают несомненные изменения иммунитета при воздействии вибрации как в эксперименте, так и при профессиональной экспозиции [10].

Учитывая главную роль иммунной системы в развитии иммунодефицитных состояний в условиях интенсивного воздействия физических нагрузок и физических факторов (вибрации), целью данного исследования являлось изучение влияния вибрационных упражнений на состояние лимфоцитарно-клеточного звена иммунитета у спортсменов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено исследование по изучению влияния метода СБА на содержание основных популяций и субпопуляций лимфоцитов в крови у спортсменов. При этом соблюдались условия, принятые для подобного рода экспериментов [11]. Так, иммунологическому обследованию были подвергнуты 10 спортсменов. Средний возраст испытуемых составил $13,9 \pm 0,18$ лет, средняя масса тела — $55,61 \pm 3,12$ кг, средняя длина тела — $171,50 \pm 7,91$ см, средняя масса мышечной ткани — $38,90 \pm 2,85\%$, средняя масса жировой ткани — $16,40 \pm 2,17\%$, средний стаж занятий спортом — $4,25 \pm 0,5$ лет. В течение двух недель спортсмены выполняли серии упражнений на вибрационной платформе с частотой 30 Гц, амплитудой 5 мм. Всего было проведено 10 стимуляционных занятий с постепенно возрастающей нагрузкой (на первом занятии выполнялся один подход длительностью 2 минуты, на втором — два подхода с суммарным временем вибронагрузки 4 минуты и отдыхом 3 минуты и т.д.). Обследования проводили не ранее чем через 12 часов после окончания занятий. Взятие периферической крови проводилось трижды (до начала, по окончании и спустя месяц после эксперимента) в стандартных условиях: в утренние часы (9–10 часов) натощак.

Определение популяционного и субпопуляционного состава лимфоцитов осуществляли с помощью проточной лазерной цитометрии методом прямой иммунофлуоресценции с использованием моноклональных антител с двойной меткой («Beckman Coulter», США). Для этого была использована CDC-панель: CD3-FITC/CD19-PE, CD45-FITC/CD14-PE, CD γ 1-FITC/CD γ 1-PE, CD3-FITC/CD4-PE, CD3-FITC/CD8-PE, CD3-FITC/HLA-DR-PE, CD3-FITC/CD16+56+-PE, согласно которой определяли содержание В- и Т-лимфоцитов, хелперно-индукторной и супрессорно-цитотоксической субпопуляций Т-лимфоцитов, натуральных киллеров (НК-клетки) и натуральных киллеров с фенотипом Т-лимфоцитов (TNK-клетки), активированных Т-лимфоцитов. Подготовку образцов периферической крови для иммунофенотипического анализа проводили с помощью автоматической станции Q-PREP («Beckman Coulter», США) с использованием 35-секундного цикла.

Анализу подвергали gate лимфоцитарных клеток готового образца (как минимум 3000 клеток на пробу) на проточном цитофлуориметре «EPICS XL» («Beckman Coulter», США) с помощью программного обеспечения «System II ver. 3,0» («Beckman Coulter», США). Нормативные данные по изучаемым показателям были предоставлены российским представителем «Beckman Coulter».

Абсолютное содержание субпопуляций лимфоцитов, несущих соответствующие маркеры,

в 1 мкл крови рассчитывалось относительно абсолютного числа лимфоцитов, принимаемых за 100%. Для дополнительной характеристики Т-клеточного звена иммунной системы вычисляли иммунорегуляторный индекс (CD4+/CD8+).

При статистической обработке результатов исследований [12] с помощью пакета программ Statistica версия 6.0 для Windows определяли среднее значение показателя в выборке (M), ошибку средней арифметической (m). Значимость различий между показателями разных этапов обследования проверялась по парному t-критерию Стьюдента.

Также выявлялся процент лиц с измененными значениями определяемых показателей по сравнению с принятыми за норму значениями.

Для изучения взаимосвязей между показателями лимфоидного звена иммунной системы и реакции корреляционной структуры определяемых иммунологических показателей у спортсменов на воздействие метода СБА проводили корреляционный анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты анализа популяционного и субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови обследованных спортсменов приведены в таблице.

Исходный фон (до СБА) у обследованных спортсменов отличался высокой концентрацией относительного числа натуральных киллеров с фенотипом Т-лимфоцитов, выявленной у 60% лиц, а также низкой — натуральных киллеров, среднegrupповое значение которых находилось на нижней границе принятой физиологической нормы. Однако индивидуальный анализ показал, что выход за границы нормы количества НК-клеток регистрировался у всех обследованных спортсменов: низкое их количество обнаруживалось в 70% случаев, высокое — в 30%. Уровень содержания В- и Т-лимфоцитов, Т-лимфоцитов хелперов-индукторов, супрессорно-цитотоксической субпопуляции Т-лимфоцитов и соответственно хелперно-супрессорный коэффициент не выходили за пределы норматива.

Содержание Т-лимфоцитов с антигенной детерминантой HLA-DR+ было низким, что указывало на незначительный исходный уровень активированных Т-лимфоидных клеток.

При сравнении показателей Т-клеточного иммунитета у спортсменов после СБА с иммунной характеристикой в исходном состоянии отмечалось изменение относительных количеств Т-лимфоцитов, Т-хелперно-индукторной субпопуляции, TNK-клеток. Однако достоверное увеличение ($p < 0,05$), находящееся в пределах принятой физиологической нормы, было установлено по двум показателям — CD3+/CD19- (на 5,97%)

Таблица

Динамика показателей содержания основных популяций и субпопуляций лимфоидного звена иммунитета у спортсменов под влиянием вибрационных упражнений

Показатели (норма — N)	Этапы исследования	Средние данные (M±m)	Частота случаев за пределами колебаний	
			<N	>N
CD3-/CD19+	1	15,83±0,75	0	30
В-лимфоциты, % (7,0—17,0)	2	17,20±1,33	0	50
	3	24,41±1,57** ++	0	80
CD3-/CD19+	1	0,31±0,032	0	20
В-лимфоциты, 10 ⁹ /л (0,111—0,376)	2	0,31±0,024	0	30
	3	0,41±0,057** ++	0	50
CD3+/CD19-	1	68,78±2,77	20	0
Т-лимфоциты, % (61,0—85,0)	2	72,89±2,00**	0	0
	3	72,36±2,34*	10	0
CD3+/CD19-	1	1,41±0,18	20	30
Т-лимфоциты, 10 ⁹ /л (0,946—2,079)	2	1,38±0,13	0	10
	3	1,46±0,15	10	10
CD3+/CD4+	1	37,96±2,19	30	0
Т-хелперы-индукторы, % (35,0—55,0)	2	42,0±2,54**	20	10
	3	40,35±1,98**	20	0
CD3+/CD4+	1	0,77±0,10	30	0
Т-хелперы-индукторы, 10 ⁹ /л (0,576—1,336)	2	0,79±0,076	10	0
	3	0,80±0,077	10	0
CD3+/CD8+	1	26,17±1,70	0	0
Т-супрессоры/цитотоксические, % (19,0—35,0)	2	26,93±1,73	0	10
	3	28,19±1,17+	0	10
CD3+/CD8+	1	0,55±0,089	30	10
Т-супрессоры/цитотоксические, 10 ⁹ /л (0,372—0,974)	2	0,52±0,073	40	0
	3	0,57±0,063	10	0
CD4+/CD8+	1	1,51±0,13	60	0
Иммунорегуляторный индекс, усл. ед. (1,5—2,5)	2	1,62±0,14*	40	0
	3	1,45±0,087+	60	0
CD3-/CD16+56+	1	12,19±2,14	70	30
Натуральные киллеры (НК-клетки), % (12,0—18,0)	2	7,9±1,31**	90	0
	3	7,67±1,022**	80	0
CD3-/CD16+56+	1	0,25±0,05	20	20
Натуральные киллеры (НК-клетки), 10 ⁹ /л (0,123—0,369)	2	0,15±0,026**	40	0
	3	0,15±0,020**	40	0
CD3+/CD16+56+	1	7,77±1,06	—	60
Натуральные киллеры фенотипом Т-лимфоцитов (TNK-клетки), % (0,0—6,0)	2	9,76±0,57*	—	100
	3	6,62±0,74++	—	60
CD3+/CD16+56+	1	0,16±0,03	—	—
Натуральные киллеры с фенотипом Т-лимфоцитов (TNK-клетки), 10 ⁹ /л	2	0,18±0,02	—	—
	3	0,14±0,025	—	—
CD3+/HLA-DR+	1	1,62±0,3	—	0
Активированные Т-лимфоциты, % (0,0—6,0)	2	1,65±0,24	—	0
	3	1,69±0,54	—	10
CD3+/HLA-DR+	1	0,044±0,01	—	—
Активированные Т-лимфоциты, 10 ⁹ /л	2	0,033±0,007	—	—
	3	0,03±0,007	—	—

Примечание. 1 — до СБА, 2 — после СБА, 3 — через месяц после СБА. Достоверные различия по сравнению с исходными показателями: * — $p < 0,1$; ** — $p < 0,05$; достоверные отличия между 2-м и 3-м этапами обследования: + — $p < 0,1$; ++ — $p < 0,05$.

и CD3+/CD4+ (на 10,64%). За счет возрастания среднестатистического значения относительного количества хелперно-индукторной субпопуляции Т-лимфоцитов несколько возросло и значение иммунорегуляторного индекса ($p < 0,1$), притом,

что низкие его значения выявлены в исходном состоянии в 60% случаях, а после применения метода СБА — в 40%. В то же время выход за интервал нормальных вариаций по основным субпопуляциям Т-лимфоцитов почти не регистрировался.

На втором этапе обследования было установлено некоторое увеличение ($p < 0,1$) среднегруппового относительного количества CD3+/CD16+56+ клеток на 25,61%, которое отмечалось уже у всех спортсменов. В то же время было установлено, что исходно невысокое относительное содержание NK-клеток снизилось ($p < 0,05$). Выход индивидуальных значений этих CD3-/CD16+56+ клеток за пределы нижней границы нормы регистрировался уже в 90% случаев. Одновременно выявлено достоверное снижение не только относительной (на 35,19%), но и абсолютной (на 40%) величин среднегруппового количества NK-клеток ($p < 0,05$). Следует предположить, что невысокое количество этих больших гранулярных клеток предопределяет их незначительный реактивный ответ.

Анализ индивидуальных значений В- и Т-клеток, а также супрессорно-цитотоксической субпопуляции Т-лимфоцитов не выявил существенной разницы между первым и вторым этапами обследования. Поэтому нет никаких оснований судить о развитии нарушений со стороны иммунологической реактивности у спортсменов при вибротренинге.

Однако в результате анализа лабораторных характеристик данных спортсменов спустя месяц после СБА по сравнению с исходным состоянием было выявлено, что повысился относительный уровень не только клеток-носителей маркеров CD3+/CD19- на 5,2% ($p < 0,1$), CD3+/CD4+ на 6,3% ($p < 0,05$), но и CD3-/CD19+ на 54,2% ($p < 0,05$). При индивидуальном анализе установлено, что частота случаев выхода В-лимфоцитов за верхнюю границу нормы возросла с 30% до 80% случаев. Такой рост В-клеток в циркуляции, по-видимому, не может быть расценен как усиление пролиферации и миграции этих клеток под влиянием стимулов, исходящих от NK-клеток, так как число натуральных клеток оставалось к концу эксперимента на невысоком уровне ($p < 0,05$). Снижение CD3-/CD16+56+ клеток в относительных величинах в периферической крови произошло на 37,08%, а в расчете числа клеток на литр крови — на 40%.

Результаты оценки среднестатистической численности Т-лимфоцитов, несущих различные маркеры, в крови спортсменов, подвергшихся СБА, показали, что за счет увеличения среднегрупповых значений относительных количеств Т-лимфоцитов ($p < 0,1$), хелперно-индукторной ($p < 0,05$) при некотором увеличении супрессорно-цитотоксической субпопуляции Т-лимфоцитов ($p < 0,1$) достаточно стабильным оставалось значение иммунорегуляторного индекса, находящегося в границах нормальных колебаний. Через месяц после воздействия СБА концентрация активированных Т-клеток у всех обследованных пловцов в средних результатах оставалась на неизменно низком уровне, что свиде-

тельствует об отсутствии у них активации Т-лимфоидного звена иммунной системы.

Таким образом, спустя месяц после воздействия СБА по сравнению со вторым этапом обследования имелись негативные изменения со стороны количественных характеристик лимфоидного звена иммунной системы спортсменов. Это выразилось в увеличении относительных количеств в периферической крови В-лимфоцитов ($p < 0,05$) на 41,9%, супрессорно-цитотоксической субпопуляции Т-лимфоцитов ($p < 0,1$) на 4,56%, в уменьшении относительного числа TNK-клеток ($p < 0,05$) на 32,2%, абсолютного — на 22,2%.

По-видимому, это сказалось на том, что 40% обследованных спортсменов-пловцов в промежутке между вторым и третьим этапами обследования перенесли отит (1 случай), ОРВИ (1 случай), герпес (1 случай) и обострение хронического ринита (1 случай).

Изучение количества корреляционных связей каждого определяемого показателя с другими (интегральность соотношений) показало, что наибольшим их количеством обладают абсолютное количество В-лимфоцитов (5), относительное количество хелперно-индукторной (5) и абсолютное — супрессорно-цитотоксической (5) субпопуляций Т-лимфоцитов. В целом же структура корреляционных связей даже на этом этапе довольно сложна, но вполне закономерно обусловлена взаимосвязанными иммунными механизмами гомеостаза. Количество установившихся взаимосвязей сразу после применения метода СБА увеличилось до 34 (коэффициенты сопряженности и тесноты связей 0,32 и 0,36 соответственно).

На этом этапе устанавливается много отличительных специфических связей. Возрастает роль иммунорегуляторных субпопуляций в их самоконтроле, что подтверждается увеличением числа взаимосвязей между количеством иммунокомпетентных клеток. Например, наибольшей интегральностью соотношений стали обладать абсолютное количество TNK-клеток (8), абсолютная величина супрессорно-цитотоксической субпопуляции Т-лимфоцитов (7), а также ИРИ (7). В то же время наблюдаются тесные связи активированных Т-лимфоцитов (8) практически со всеми определяемыми популяциями и субпопуляциями лимфоцитов. Это свидетельствует о функциональном напряжении иммунной системы за счет потребности подключения большего количества взаимосвязей ее структурных компонентов по сравнению с исходным состоянием.

Спустя месяц после воздействия метода СБА равновесие между количеством иммунокомпетентных клеток складывается на новом уровне. Установлено изменение количества связей между иммунологическими показателями в организме спортсменов, а также изменение взаимодействий

между ними. Так, в два раза снизилось количество достоверных связей (до 17), а коэффициенты сопряженности и тесноты связей составили 0,16 и 0,15 соответственно, т. е. меньше, чем даже в исходном состоянии. Наблюдаемый более выраженный дисбаланс иммунной системы подтверждается резким снижением уровня зависимости между активированными Т-лимфоцитами с количеством Т-общих лимфоцитов и их субпопуляций, снижением корреляций между регуляторными субпопуляциями Т-лимфоцитов.

Таким образом, выявление корреляционной структуры связей помогает более полному анализу имеющейся информации.

ВЫВОДЫ

1. В процессе проведения курса СБА наблюдались изменения со стороны лимфоидно-клеточного звена иммунной системы периферической крови у спортсменов, что выразилось достоверным увеличением относительного количества Т-лимфоцитов (CD3+/CD19-), Т-хелперов-индукторов (CD3+/CD4+), натуральных киллеров с фенотипом Т-лимфоцитов (CD3+/CD16+56+) при снижении относительного и абсолютного числа натуральных киллеров (CD3-/CD16+56+).

2. Корреляционный анализ установил нарастание коэффициентов сопряженности (от 0,21 до 0,32) и тесноты связей (от 0,21 до 0,36) между определяемыми иммунологическими показателями во время вибротренинга. Это может свидетельствовать о сдвигах в регуляторных механизмах гомеостаза. Можно предположить, что использование в процессе подготовки спортсменов виброупражнений сопровождается некоторым

увеличением напряженности защитных механизмов. А становление компенсаторных процессов в организме осуществляется на ином уровне регуляции метаболизма, что приводит к усилению связей между рядом иммунных показателей и установлению новых взаимосвязей.

3. Спустя месяц после воздействия СБА со стороны количественных характеристик лимфоидного звена иммунной системы спортсменов выявлено нарастание в периферической крови количеств В-лимфоцитов (CD3-/CD19+) и незначительное супрессорно-цитотоксической субпопуляции Т-лимфоцитов (CD3+/CD8+).

4. Изучение корреляционной структуры показало, что большинство взаимосвязей между показателями популяционного и субпопуляционного состава лимфоцитов, имевшие место во время курса СБА, спустя месяц стали слабыми и недостоверными, а коэффициенты сопряженности и тесноты связей составили 0,16 и 0,15 соответственно. Более выраженный дисбаланс иммунной системы на фоне выявленных изменений со стороны количественного состава лимфоцитов подтверждается появлением среди обследованных спортсменов в 40% случаев заболеваний инфекционной природы.

5. Фактические материалы работы и выявленные закономерности послужат накоплению данных о реакциях организма спортсменов на применение вибрационных упражнений. Для дальнейшей дифференциации направленности действия СБА в зависимости от вида спорта, периода подготовки, уровня мастерства и возраста необходимо продолжить исследования в области изучения влияния данного метода на различные звенья иммунной системы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аронов Г.Е. Иммунологическая реактивность при различных режимах физических нагрузок.— Киев: Здоров'я, 1987.— 84 с.
2. Першин С.Б., Кончугова Г.В. Стресс и иммунитет.— М.: Крон-пресс, 1996.— 155 с.
3. Суздальницкий Р.С., Левандо В.А. Иммунологические аспекты спортивной деятельности человека // Теория и практика физической культуры.— 1998.— № 10.— С. 43–46.
4. Суздальницкий Р.С., Левандо В.А. Новые подходы к пониманию спортивных стрессорных иммунодефицитов // Теория и практика физической культуры.— 2003.— № 1.— С. 18–22.
5. Таймазов В.А., Цыган В.Н., Мокеева Е.Г. Спорт и иммунитет.— СПб.: Олимп СПб., 2003.— 200 с.
6. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Истамов Х.И. Экологическая иммунология.— М.: ВНИРО, 1995.— 219 с.
7. Платонов В.Н. Общая теория подготовки спортсменов в олимпийском спорте.— Киев: Олимпийская литература, 1997.— Гл. 3.— С. 476–494.
8. Михеев А.А. Стимуляция биологической активности как метод управления развитием физических качеств спортсменов: В 2 ч.— Мн.: АП Минск-Новости, 1999.— 398 с.
9. Назаров В.Т. Биомеханическая стимуляция: явь и надежды.— Мн.: Полымя, 1986.— 95 с.
10. Ляпин М.Г. Воздействие вибраций на иммунную систему (аналитический обзор) // Медицина труда и промышленная экология.— 1999.— № 12.— С. 30–34.
11. Орадовская И.В., Пинегин Б.В. К методике проведения массовых иммунологических обследований определенных контингентов населения в условиях воздействия антропогенных факторов // Иммунология.— 1990.— № 2.— С. 70–76.
12. Рокицкий П.Ф. Биологическая статистика.— Мн.: Высш. школа, 1973.— 320 с.

СОДЕРЖАНИЕ ЖУРНАЛА «ЭФФЕРЕНТНАЯ ТЕРАПИЯ» 2006, № 1–4**ОБЗОРЫ**

- К ВОПРОСУ ОБ ЭФФЕРЕНТНОЙ ТЕРАПИИ И ГИСТЕРЭКТОМИИ
ПРИ ПОСЛЕАБОРТНОМ И ПОСЛЕРОДОВОМ СИНДРОМЕ СИСТЕМНОГО
ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА ОРГАНИЗМА
В.В.Ветров № 1, С. 3–12.

- МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ДЫХАТЕЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ
У БОЛЬНЫХ С ТЕРМИНАЛЬНОЙ СТАДИЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТИ, ПОЛУЧАЮЩИХ ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕМОДИАЛИЗ
О.В.Захарова, А.П.Зильбер, К.Я.Гуревич № 3, С. 3–11.

- ОСТРЫЙ РЕСПИРАТОРНЫЙ ДИСТРЕСС-СИНДРОМ
В.В.Ветров № 2, С. 3–10.

- ПРИМЕНЕНИЕ ЭНТЕРОСОРБЕНТА ЛИГНОСОРБ В КОМПЛЕКСНОЙ
ТЕРАПИИ РАЗЛИЧНЫХ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ. ОБЗОР
ПО ПУБЛИКАЦИЯМ В ЖУРНАЛЕ «ЭФФЕРЕНТНАЯ ТЕРАПИЯ» за 1995–2005 гг.
В.П.Леванова, С.В.Королькова, И.С.Артемьева, Л.В.Исаева, А.К.Мартынов № 3, С. 12–18.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- АНАЛИЗ ЭФФЕРЕНТНЫХ СВОЙСТВА ЦЕРУЛОПЛАЗМИНА И АЛЬФА-1-КИСЛОГО
ГЛИКОПРОТЕИНА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ПЕРИТОНИТЕ
М.В.Осиков, Л.В.Кривохижина, А.В.Мальцев № 4, С. 36–39.

- АУТОИММУННЫЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА И ВОЗМОЖНОСТИ
ЭФФЕРЕНТНОЙ ТЕРАПИИ
В.А.Воинов № 2, С. 51–57.

- ВЛИЯНИЕ АЛЬГИНАТА КАЛЬЦИЯ И ПЕКТИНА НА УРОВЕНЬ МАКРО-
И МИКРОЭЛЕМЕНТОВ
О.В.Савченко № 4, С. 45–48.

- ВЛИЯНИЕ АНТИБИОТИКОВ, НАИБОЛЕЕ ЧАСТО ПРИМЕНЯЕМЫХ
В НЕОНАТОЛОГИИ, НА ПРОЦЕССЫ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ
В МОДЕЛЬНЫХ СИСТЕМАХ
Л.Д.Панова, Р.Р.Фархутдинов № 3, С. 30–35.

- ВЛИЯНИЕ МЕТОДА ГЕМОМАГНИТОТЕРАПИИ НА СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ
ГОМЕОСТАЗА У СПОРТСМЕНОВ С РАЗНЫМ УРОВНЕМ КВАЛИФИКАЦИИ
Н.Г.Кручинский, Д.К.Зубовский, В.С.Улащик, Н.В.Акулич № 4, С. 56–61.

- ВЛИЯНИЕ ОЗОНОТЕРАПИИ НА МИКРОФЛОРУ МОЧИ, ИММУНОГРАММУ
И МИКРОЦИРКУЛЯЦИЮ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ ПИЕЛОНЕФРИТОМ
А.И.Неймарк, А.В.Симашкевич, Н.В.Куклина № 4, С. 26–31.

- ВЛИЯНИЕ РЕАМБЕРИНА НА ТЯЖЕСТЬ ЭНДОТОКСЕМИИ У ПАЦИЕНТОВ
С АБДОМИНАЛЬНЫМ СЕПСИСОМ
А.Б.Толкач, В.В.Мороз, В.Т.Долгих № 3, С. 57–63.

- ГЕМОСОРБЕНТЫ ДЛЯ УДАЛЕНИЯ АТЕРОГЕННЫХ ЛИПОПРОТЕИДОВ
(IN VITRO-СРАВНЕНИЕ)
*Е.В.Алтынов, О.И.Афанасьева, А.Г.Болдырев, И.Л.Потокин, А.А.Соколов,
М.И.Афанасьева, С.Н.Покровский* № 4, С. 3–14.

**ГЕНЕРАЦИЯ АКТИВНЫХ ФОРМ КИСЛОРОДА СПЕРМАТОЗОИДАМИ
В ПАТОГЕНЕЗЕ МУЖСКОГО БЕСПЛОДИЯ**

Д.С.Громенко, Р.Р.Фархутдинов, Ш.Н.Галимов № 1, С. 28–32.

**ГИПОКОАГУЛЯЦИОННЫЙ ЭФФЕКТ ЭЛЕКТРОМАГНИТНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ
ТЕРАГЕРЦОВОГО ДИАПАЗОНА НА ЧАСТОТАХ МОЛЕКУЛЯРНОГО СПЕКТРА
ОКСИДА АЗОТА У БОЛЬНЫХ СО СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ**

*С.С.Паршина, В.Ф.Киричук, Т.В.Головачева, Т.Н.Афанасьева, В.Д.Тупикин,
А.П.Креницкий, А.В.Майбородин* № 1, С. 19–22.

**ИЗУЧЕНИЕ УРОВНЕЙ АДЕНОЗИНДЕЗАМИНАЗЫ И ЕЕ ИЗОФЕРМЕНТОВ
У БОЛЬНЫХ С ТУБЕРКУЛЕЗОМ, ПНЕВМОНИЯМИ И РАКОМ ЛЕГКОГО**

*Е.А.Торкатюк, М.Е.Дьякова, Г.С.Баласоняни, О.Т.Титарко, Д.С.Судомоин,
Е.М.Селизарова, И.А.Табанаква* № 3, С. 68–72.

**ИММУНОГЕМОСОРБЕНТЫ ДЛЯ ПЕРФУЗИИ ЦЕЛЬНОЙ КРОВИ
(СИНТЕЗ И ХАРАКТЕРИСТИКА)**

*О.И.Афанасьева, Е.В.Алтынова, Ю.В.Кузнецова, А.Г.Болдырев, А.А.Соколов,
И.Л.Потокин, И.Ю.Адамова, С.Н.Покровский* № 4, С. 15–20.

**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НИЗКОЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ЛАЗЕРНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ
В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ЖЕНЩИН С ЦЕРВИКАЛЬНОЙ
ИНТРАЭПИТЕЛЬНОЙ НЕОПЛАЗИЕЙ**

Н.А.Михайлова, В.Т.Долгих, Т.В.Трещева, С.Б.Глатко, Т.И.Долгих № 4, С. 40–44.

**ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НОВОГО УГЛЕРОДНОГО
ГЕМОСОРБЕНТА ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ПЕРИТОНИТОМ**

*Т.И.Долгих, В.Ф.Суровикин, Л.Г.Пьянова, П.Г.Пилипенко, В.Т.Долгих, С.И.Филиппов,
Б.А.Рейс, Т.В.Притыкина, Л.С.Лузянина, К.А.Низовой, А.В.Глуценко* № 3, С. 36–38.

МЕТОДЫ ВЕРИФИКАЦИИ ДОНОЗОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ ОРГАНИЗМА

М.Я.Малахова, О.В.Зубаткина № 1, С. 43–50.

ОБМЕННЫЙ ПЛАЗМАФЕРЕЗ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ МИАСТЕНИИ

В.Д.Косачев, Н.М.Жулев, С.Л.Бечик № 2, С. 28–31.

**О ДЕЙСТВИИ КВАНТОВОЙ ГЕМОТЕРАПИИ НА ПРОЦЕССЫ ПРОГРЕССИИ
ОПУХОЛИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ**

Т.М.Литвинова, Ю.П.Истомина, Г.И.Коробцова № 1, С. 51–54.

**ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ МОДИФИЦИРОВАННОЙ МЕТОДИКИ НАПРАВЛЕННОГО
ТРАНСПОРТА АНТИБИОТИКОВ ПРИ ТЯЖЕЛОМ ТЕЧЕНИИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ
ПНЕВМОНИИ**

А.Л.Ершов, И.А.Карпушина № 3, С. 39–44.

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

Д.Б.Гаджиев № 2, С. 18–21.

**ОСОБЕННОСТИ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ХИМИОПРЕПАРАТОВ В ОРГАНАХ
И ТКАНЯХ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ
ХИМИОТЕРАПИИ НА АУТОСРЕДАХ ОРГАНИЗМА**

Ю.С.Сидоренко, Л.А.Орловская, Е.М.Францияни, Н.В.Солдаткина, Л.Э.Емельянова № 3, С. 49–53.

**ОЦЕНКА НАСЫЩЕНИЯ ОБРАЗЦОВ ЭНТЕРОСОРБЕНТОВ ХИМИЧЕСКИМИ СВЯЗЯМИ
И ИХ ПОГЛОТИТЕЛЬНЫХ СВОЙСТВ**

*А.К.Мартьянов, В.И.Сергиенко, А.В.Соломенников, Н.А.Арсениев, А.Г.Горайнов,
Н.Г.Сенина, Г.А.Бабенко* № 1, С. 13–18.

**ОЦЕНКА ОБЪЕМА УЛЬТРАФИЛЬТРАЦИИ ПРИ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ
ПОЧЕЧНОЙ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ С ГИПЕРГИДРАТАЦИЕЙ**

А.В.Дац, В.И.Горбачев № 3, С. 26–29.

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

Х.И.-Х.М.Лайпанов, Э.А.Петросян, В.И.Сергиенко, А.К.Мартынов № 2, С. 32–35.

**ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ПРООКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ И ВАЗОАКТИВНОГО
СТАТУСА ОРГАНИЗМА ПРИ РАЗВИТИИ И ЛЕЧЕНИИ ИШЕМИИ — РЕПЕРФУЗИИ
КОНЕЧНОСТИ С ПРИМЕНЕНИЕМ МОДИФИЦИРОВАННОГО
НАТРИЯ ГИПОХЛОРИТОМ УГЛЕРОДНЫХ ГЕМОСОРБЕНТОВ**

В.И.Сергиенко, Х.И.-Х.М.Лайпанов, Э.А.Петросян, В.И.Оноприев № 4, С. 21–25.

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

Л.Д.Панова, Р.Р.Фархутдинов № 2, С. 47–50.

**ПАТТЕРНЫ ЛЕГОЧНОЙ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ У БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКОЙ
БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА**

В.Е.Бодров, А.И.Тюкавин № 4, С. 62–70.

**ПОВЫШЕНИЕ ХИТОЗАНОМ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ОРГАНИЗМА
ПРИ ИНТОКСИКАЦИИ ЛИПОПОЛИСАХАРИДОМ E.COLI**

Э.И.Хасина, М.Н.Сгребнев, В.Н.Давыдова, И.М.Ермак № 4, С. 32–35.

**ПРИМЕНЕНИЕ ДАЛАРГИНА, РЕФОРТАНА И МЕСТНОГО ТРАНСМЕМБРАННОГО
РАНЕВОГО ДИАЛИЗА В КОМПЛЕКСНОЙ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ
С ОСТРЫМ ОТРАВЛЕНИЕМ УКСУСНОЙ КИСЛОТОЙ**

С.В.Гребенников, Е.А.Попова, А.А.Попов № 4, С. 49–55.

**ПРИМЕНЕНИЕ ПЛАЗМАФЕРЕЗА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ
С ДЕСТРУКТИВНЫМ ПАНКРЕАТИТОМ В ФАЗУ ФЕРМЕНТНОЙ ТОКСЕМИИ**

Г.И.Сторожак, М.В.Шапошиников, Ю.И.Усков, В.А.Кисляков, Е.С.Хамитова № 3, С. 54–56.

**ПРИМЕНЕНИЕ ФОТОГЕМОТЕРАПИИ И ГИДРОКОЛОНОТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОЙ
ТЕРАПИИ АЛКОГОЛЬНОГО АБСТИНЕНТНОГО СИНДРОМА**

Т.Г.Дронова, Л.Ю.Колесникова, О.Е.Дронов № 3, С. 64–67.

**РЕОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КРОВИ, ПРОНИЦАЕМОСТЬ МЕМБРАН ЭРИТРОЦИТОВ
У БОЛЬНЫХ С ТОНЗИЛЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ**

О.И.Кулапина, В.Ф.Киричук, И.А.Зайцева, И.А.Утиц № 1, С. 37–42.

**СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ РЕАЛИЗАЦИИ ЛЕЧЕБНЫХ
СВОЙСТВ ЭНТЕРОСОРБЕНТОВ**

А.К.Мартынов № 2, С. 11–17.

**ТВЕРДОФАЗНАЯ КОНТАКТНАЯ ГЕМОМОДУЛЯЦИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ
ОБЛИТЕРИРУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ АРТЕРИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ**

*С.И.Кузнецов, С.П.Нохрин, Н.В.Буркова, И.В.Крецер, Ю.А.Эйсмонт, С.Ф.Багненко,
А.А.Курыгин, В.А.Киселев, Б.И.Джурко, В.В.Сорока, Л.А.Кузнецова, О.Б.Арискина,
С.В.Яковлев, А.Ю.Ларионов* № 2, С. 36–42.

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ЛИМФОТРОПНО-СОРБЦИОННОГО
МЕТОДА ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ВОСПАЛЕНИЯ**

*Ю.И.Бородин, Т.И.Дергачева, А.В.Шурлыгина, В.В.Попова, А.П.Иванов, Е.В.Кречетова,
Л.В.Вербицкая, Е.В.Старкова, В.А.Бурмистрова, Л.Н.Рачковская* № 1, С. 23–27.

**ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНАЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ
В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ ПИЕЛОНЕФРИТОМ**

Л.Л.Гендель, А.Ш.Абу Идда, А.К.Шведов, С.И.Горелов, И.В.Поспелов, А.С.Орлова № 2, С. 22–27.

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

В.И.Мазуров, В.А.Якушева № 3, С. 19–25.

ЭНТЕРОСОРБЦИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ МИАСТЕНИИ

В.Д.Косачев, Н.М.Жулев, А.К.Мартынов № 3, С. 45–48.

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПЛАЗМАФЕРЕЗА ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ЭНДОГЕННОЙ
ИНТОКСИКАЦИИ У БОЛЬНЫХ С БОЛЬШОЙ ФОРМОЙ β -ТАЛАССЕМИИ**

Д.Б.Гаджиев № 1, С. 33–36.

**ЭФФЕРЕНТНЫЕ СВОЙСТВА АЛЬФА-1-КИСЛОГО ГЛИКОПРОТЕИНА
ПРИ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ**

М.В.Осиков, Л.В.Кривохижина № 2, С. 43–46.

МЕДИЦИНСКАЯ ЭКОЛОГИЯ**ВЛИЯНИЕ ВИБРАЦИОННЫХ УПРАЖНЕНИЙ НА СОСТОЯНИЕ
ЛИМФОИДНОГО ЗВЕНА ИММУНИТЕТА У СПОРТСМЕНОВ**

В.А.Остапенко, А.А.Михеев, Н.А.Ивко № 4, С. 71–75.

**ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ
МЕДИЦИНЕ. ЧАСТЬ 1.**

А.П.Щербо, А.В.Киселев № 1, С. 59–69.

**ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ
МЕДИЦИНЕ. ЧАСТЬ 2.**

А.П.Щербо, А.В.Киселев № 2, С. 58–67.

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

*Н.Г.Кручинский, В.А.Остапенко, А.И.Тепляков, А.С.Прокопович, С.М.Остапенко,
А.Д.Наумов, А.М.Горчаков, Е.В.Прищепов, Ю.Е.Дуброва, Н.В.Акулич, Т.И.Чегерова* № 2, С. 68–74.

**ПРАКТИКА ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДОЛОГИИ ОЦЕНКИ РИСКА
ВОЗДЕЙСТВИЯ ШУМА ЗА ЗДОРОВЬЕ РАБОТАЮЩИХ**

А.В.Мельцер № 3, С. 75–78.

ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ СООБЩЕНИЯ**ФАРМАКОДИНАМИКА ЦЕФАЛОСПОРИНОВ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ
ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ
ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, АССОЦИИРОВАННЫХ
С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ**

С.М.Горбачева, А.А.Михалев, В.И.Горбачев № 1, С. 55–58.

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ**СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ВЫСОКООБЪЕМНОЙ
ГЕМОФИЛЬТРАЦИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ СЕПТИЧЕСКОГО ШОКА**

А.К.Есетов, Е.В.Маренко, О.Н.Маковеев, К.Н.Газизов, А.С.Хряков, В.Т.Долгих № 3, С. 73–74.

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ

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

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

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

Объем статьи не должен превышать:

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

Статья должна иметь следующие разделы.

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

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

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

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

Таблицы. Каждая таблица должна иметь номер и название.

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

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

Примеры:

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

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

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

Мы рады всем Вашим статьям, представленным в наш журнал!

«ЭФФЕРЕНТНАЯ ТЕРАПИЯ»

Свидетельство о регистрации № 014112 от 04.10.95 г.

Оригинал-макет подготовлен ООО «ПринтЛайн».

Подписано в печать 19.11.06 г. Формат 60×90 1/8. Бумага офсетная. Гарнитура Newton. Печать офсетная. Усл. печ. л. 10. Тираж 1000 экз. Цена договорная.

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

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

Отпечатано в ООО «ПринтЛайн»