

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**НОВОСИБИРСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ МЗ РФ**

На правах рукописи

**МОРОЗОВ Виталий Валерьевич**

**ИЗМЕНЕНИЕ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ РЕАКТИВНОСТИ  
ОРГАНИЗМА У БОЛЬНЫХ С ТРОФИЧЕСКИМИ ЯЗВАМИ  
ПОД ВЛИЯНИЕМ КСЕНОПРЕПАРАТОВ  
И ФОТОТЕРАПИИ**

14.00.16 - патологическая физиология  
14.00.37 - анестезиология и реаниматология

**автореферат**

диссертации на соискание  
ученой степени кандидата медицинских наук

Новосибирск - 1997

Работа выполнена в Институте Клинической и Экспериментальной  
Лимфологии Сибирского отделения РАМН,  
Новосибирском Медицинском Институте, г.Новосибирск.

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор А. В. Ефремов,  
доктор медицинских наук, профессор М. С. Любарский.

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор В.Н. Ломиворотов,  
кандидат медицинских наук Л.А.Соловьева

Ведущая организация: Сибирская Медицинская Академия

Защита диссертации состоится

“\_\_\_\_\_” \_\_\_\_\_ 1997 г. в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного  
совета К 084.52.03 при Новосибирском медицинском институте  
( адрес: 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 62, т. 20-06-53 )

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке  
Новосибирского медицинского института.

Автореферат разослан “\_\_\_\_\_” \_\_\_\_\_ 1997г.

Ученый секретарь диссертационного совета

д.м.н., проф. \_\_\_\_\_ В.И.Шарапов

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность проблемы

В настоящее время изменяющиеся условия жизни, проявляющиеся в ухудшении экологической ситуации, характера питания, условий труда и быта, изменении уровня медицинского обслуживания, определяют возрастающую роль социальных и психических факторов в воздействии на реактивность организма. Изменяющаяся патогенная флора, формирование устойчивости ряда микроорганизмов к популярным антибиотикам усугубляют альтерирующее воздействие биологического фактора (Гаркави Л. Х., Квакина Е. Б., Уколова М. А., 1990). Таким образом, в современных условиях болезнетворные факторы оказывают более глубокое, массивное, многогранное влияние на реактивность организма человека. Это закономерно проявляется в повышении уровня заболеваемости населения гнойно-воспалительными заболеваниями, возрастании количества больных с трофическими язвами нижних конечностей, высокой резистентности указанной патологии к проводимой традиционной терапии. Сложившаяся ситуация подвигает ученых и клиницистов к поиску новых, более совершенных способов лечения данной патологии. Помимо создания и внедрения в терапию гнойно-воспалительных заболеваний новых медикаментозных препаратов, широкое применение получили методы экстракорпоральной гемокоррекции, в частности, карбогемосорбция (Геньк С. Н., Пидуфалый В. Р., Шевчук В. С., 1988). Однако, эффективность данной процедуры ограничена свойствами применяемых сорбентов. Для замещения детоксицирующих и других функций собственных органов и систем больного необходима такая дифференциация всего чужеродного, токсичного и избыточного, которую может осуществить только живая биологическая ткань со всеми присущими ей свойствами (Матчин Е. Н., Кузько Е. Н., 1992).

С 1981 года в эксперименте, а с 1984 года в клинике успешно стали применяться разработанные отечественными учеными методы биологической сорбции через органы - легкие, печень, почки, селезенку и другие (Геньк С. Н. и соавторы, 1988). Исследования показали, что эффективность экстракорпорального подключения донорской селезенки (ЭКПДС) обусловлена тремя механизмами: биосорбцией микробов, токсинов и активацией иммунной системы организма (Цыпин А. Б., 1986). Иммуномодулирующий и иммуностимулирующий эффект ЭКПДС связан с нормализацией и активацией клеточного звена иммунитета (Никонов С. Д., 1992). Позднее стал применяться метод внутривенной инфузии растворов, пропущенных через сосудистую систему изолированной ксеноселезенки - ксеноперфузат, по лечебному эффекту приближающийся к ЭКПДС. Последующие исследования показали, что эффект воздействия на иммунную

систему реализуется через биологически активные вещества селезенки белковой природы ( цитокины - растворимые факторы иммунокомпетентных клеток, интерлейкины 1, 2, интерферон ) (Мануйлов Б.М., 1985 ). Помимо указанных веществ в кровеносное русло больного при проведении сеанса ксеносорбции попадают так же ксеноклетки. Описанные в отечественной литературе методики производства ксеноперфузата ( эффект при его использовании представляется как иммуномодуляция и иммуностимуляция ) предусматривают получение раствора без ксеноклеток - клеток - "пассажира" (Макаров А. А. и соавторы, 1989 ). Однако, рассматривая иммунную систему человека как совокупность иммунокомпетентных клеток, представленных лимфоцитами, макрофагами и ряда сходных с макрофагами клеток ( дендритные клетки селезенки, эпителиальные клетки Лангерганса и так далее ), закономерно предположить, что воздействие на иммунную систему человека при введении ксеноперфузата ( близкого по своим свойствам к интерлейкину-2 ) будет поддерживаться еще и когнатным взаимодействием ( помощью ) между донорскими лимфоцитами и собственными иммунокомпетентными клетками. В доступной нам литературе мы не встретили освещения данного вопроса.

Принимая во внимание отсутствие данных по применению в лечении больных с трофическими язвами нижних конечностей каких-либо методик с использованием биологических тканей и высокую эффективность УФО аутокрови с последующей ее реинфузией в лечении больных с гнойно-воспалительными заболеваниями (И.С. Гуцин, В.П. Лесков, 1987, Р.В. Петров, Ю.М. Лопухин, 1984), нам представляется оправданной разработка сочетанных способов лечения больных данной категории с последовательным применением внутривенных инфузий ксеноперфузата и фототерапии ( УФО аутокрови ). Перспективность этого направления обусловлена патогенетической ориентацией используемых методов, взаимным потенцированием лечебного эффекта указанных процедур.

### **Цель работы**

Изучить изменения неспецифической реактивности организма больных с трофическими язвами нижних конечностей под влиянием бесклеточного или клеточного ксеноперфузата селезенки в сочетании с ультрафиолетовым облучением аутокрови.

### **Задачи исследования**

1. Определить качественный и количественный состав клеточного и бесклеточного ксеноперфузатов и изменения клеточного состава ксеноперфузата и жизнеспособности ксеноклеток в зависимости от способов приготовления и хранения.

2. Исследовать изменение неспецифической реактивности организма больных с трофическими язвами нижних конечностей под влиянием бесклеточного ксеноперфузата свиной селезенки в сочетании с УФО аутокрови.
3. Изучить изменение неспецифической реактивности организма больных с трофическими язвами нижних конечностей под влиянием клеточного ксеноперфузата свиной селезенки в сочетании с УФО аутокрови.
4. Разработать схемы лечения больных с трофическими язвами нижних конечностей, основанные на включении в комплексную терапию внутривенных инфузий клеточного или бесклеточного ксеноперфузата свиной селезенки в сочетании с УФО аутокрови.

### **Научная новизна**

1. Впервые проведена сравнительная оценка клеточного и бесклеточного ксеноперфузата.
2. Определен количественный и качественный состав клеточного ксеноперфузата.
3. Исследована жизнеспособность ксеноклеток в зависимости от сроков и способов хранения клеточного ксеноперфузата.
4. Впервые изучена неспецифическая реактивность организма больных с трофическими язвами нижних конечностей при комбинированном применении УФО аутокрови с клеточным или бесклеточным ксеноперфузатом в сравнении с использованием способов традиционной терапии.
5. Создана и патогенетически обоснована схема лечения больных с трофическими язвами нижних конечностей с внутривенным введением клеточного или бесклеточного ксеноперфузата в сочетании с фототерапией.
6. Оценена эффективность применения различных видов ксенопрепаратов в сочетании с УФО аутокрови по отношению к используемым традиционным методам лечения трофических язв.

### **Практическая значимость**

1. Предложены схемы лечения больных с трофическими язвами нижних конечностей с внутривенным введением клеточного или бесклеточного ксеноперфузата в сочетании с УФО аутокрови.
2. Изучены отличия клеточного и бесклеточного ксеноперфузата и обосновано применение их при трофических язвах нижних конечностей.
3. Определены оптимальные условия и сроки хранения клеточного ксеноперфузата.
4. Предложенные схемы лечения больных с трофическими язвами нижних конечностей с внутривенным введением клеточного или бесклеточного ксеноперфузата являются недорогостоящими, не требующими сложной

аппаратуры и могут применяться в любом лечебном учреждении общехирургического профиля при наличии отделения или кабинета экстракорпоральной гемокоррекции и фотогемотерапии.

#### **Положения, выносимые на защиту**

1. Свежеприготовленный ксеноперфузат, применяемый в течение 1-2-х суток, не подвергавшийся центрифугированию или отстаиванию, замораживанию и размораживанию представляет собой раствор биологически активных веществ ксеноселезенки с ксеноклетками в концентрации  $1,5 - 2,5 \cdot 10^5$ /мл, причем жизнеспособными в растворе остаются 76 - 79 % клеток.
2. При хранении клеточного ксеноперфузата в незамороженном виде при  $t^{\circ}\text{C} = +4 + 6^{\circ}\text{C}$  ксеноклетки сохраняются в течение 1-х суток жизнеспособными, к концу 2-х суток живых ксеноклеток практически не остается. При замораживании и размораживании ксеноперфузата в обычных условиях ксеноклетки разрушаются полностью.
3. Повышение неспецифической реактивности организма больных с трофическими язвами нижних конечностей происходит за счет включения в комплексную программу лечения внутривенных инфузий бесклеточного или клеточного ксеноперфузатов в сочетании с УФО аутокрови.
4. Сочетанное применение внутривенных инфузий различных видов ксеноперфузата и УФО аутокрови позволяет добиться более быстрой коррекции гомеостаза у больных с трофическими язвами нижних конечностей по сравнению с существующими методами лечения.

#### **Внедрение результатов исследования**

Предложенные методики лечения больных с трофическими язвами нижних конечностей внедрены в лечебную практику МСЧ-168 и клиники Института клинической и экспериментальной лимфологии СО РАМН, Чуйской областной больницы, Окружного военного госпиталя N333.

#### **Апробация работы**

Основные положения работы были доложены на:

1. Международной научной конференции "Проблемы клинической и экспериментальной лимфологии", Новосибирск, 1994.
2. Международной научно-практической конференции "II Чуйская областная конференция", Бишкек, 1996.
3. Международной конференции "Проблемы клинической и экспериментальной лимфологии", Новосибирск, 1996.

## **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 8 научных работ, из них 2 методических рекомендации, внедрено 2 рационализаторских предложения, получена приоритетная справка на 1 изобретение.

## **Объем и структура диссертации**

Диссертационная работа содержит введение, пять глав, выводы и указатель литературы. Текст диссертации изложен на 137 страницах машинописного текста. Работа иллюстрирована 22 рисунками, цифровой материал исследований представлен 17 таблицами, указатель литературы включает 113 отечественных и 65 иностранных научных источников.

Данная работа является частью комплексного исследования, проводимого в Институте клинической и экспериментальной лимфологии СО РАМН по теме: "Разработка новых способов диагностики, профилактики и лечения хирургической, терапевтической и гинекологической патологии с позиций современной лимфологии" под руководством академика РАМН, профессора Ю.И.Бородина.

Автор выражает глубокую признательность за неоценимую помощь научным руководителям д.м.н. профессору А. В. Ефремову, д.м.н. профессору М. С. Любарскому, сотрудникам ИКиЭЛ, оказавшим помощь при наборе, анализе и обобщении клинического и экспериментального материала.

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **1. Способы приготовления различных видов перфузатов свиной селезенки**

В нашей работе мы использовали два вида ксеноперфузата - клеточный и бесклеточный. Клеточный ксеноперфузат получали путем перфузии мелкоизмельченной ксеноселезенки физиологическим раствором, бесклеточный ксеноперфузат получали по общепринятой методике или при перфузии свежеприготовленного ксеноперфузата через гемосорбент СУМС-1.

### **2. Клиническая характеристика больных**

Работа основана на анализе результатов лечения 44 больных с трофическими язвами нижних конечностей. Этиологией во всех случаях являлся посттромбофлебитический синдром.

Курс проводимой консервативной терапии предусматривал назначение антибиотиков, инфузий солевых растворов и поляризирующей смеси, десенсибилизирующих препаратов, дезагрегантов, веноotonиков, витаминов групп В, С, Е, реопрепаратов, ЛФК. Местно применялись сорбционные препараты на основе сорбента СУМС-1, разработанные в ИКиЭЛ СО

РАМН. Помимо указанной терапии больные с целью коррекции нарушений в иммунном статусе получали курс УФО аутокрови с последующей ее реинфузией.

Для изучения изменений неспецифической реактивности организма у больных с трофическими язвами нижних конечностей пациенты были разделены на 3 группы ( табл. 1. ).

Таблица 1

Распределение больных в группах

название группы больных	лечение	количество больных
1-я группа, контрольная (Ктрл)	традиционная терапия + УФО аутокрови	17
2-я группа (БклКп)	традиционная терапия + УФО аутокрови + внутривенные инфузии бесклеточного ксеноперфузата	13
3-я группа (КлКп)	традиционная терапия + УФО аутокрови + внутривенные инфузии клеточного ксеноперфузата	14

Ксеноперфузат вводили с предварительным проведением биологической пробы внутривенно медленно капельно трижды по 100 мл с интервалом в 48 часов. Параллельно выполнялись сеансы УФО аутокрови №3. Длительность облучения в зависимости от того, какой по счету сеанс проводился, составляла 5, 10, 15 мин., площадь облучения - 10, 15, 20 см<sup>2</sup>, объем крови - от 100, 150, 200 мл соответственно.

Женщин было 36, мужчин 8 в возрасте от 19 до 76 лет. Распределение больных по возрасту представлено в таблице 2. Давность существования трофических язв в различных группах больных отражена в таблице 3.

39 больных имели сопутствующую патологию ( табл. 4).

Таблица 2

Распределение больных по возрасту

Группы б-ных	18-30 лет	31-40 лет	41-50 лет	51-60 лет	61 и старше	всего
Ктрл	1	1	6	6	3	17
БклКп	-	-	6	4	3	13
КлКп	1	-	5	6	2	14



Таблица 3

## Сроки существования трофических язв

Группы б-ных	до 1 года	2-5 лет	6-10 лет	11-15 лет	более	всего
Ктрл	3	6	4	3	1	17
БклКп	4	5	1	2	1	13
КлКп	5	5	2	2	-	14

Таблица 4

## Структура сопутствующей патологии в группах больных

Сопутствующие заболевания	Ктрл	БклКп	КлКп
Хронический гепатит	-	-	1
Гипертоническая болезнь	8	6	7
Ожирение			
1 ст.	2	-	1
2 ст.	4	3	5
3 ст.	1	2	1
Варикозное расширение вен	2	1	2
ИБС	5	4	5
Постгеморрагическая анемия	-	-	1
Злокачественные новообразования	-	1	-

**3. Методы обследования в клинике.**

Обследование больных, проведенное при поступлении, на 1, 3 и 7 сутки лечения включало:

1. определение температуры тела;
2. общий анализ крови с определением количества лимфоцитов, лейкоцитов и лейкоцитарной формулы;

Подсчет осуществлялся на автоматическом анализаторе "KULTER" (Франция);

3. определение лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) по формуле Кальф - Калифа Я. Я. (1941).
4. подсчет абсолютного числа лимфоцитов;
5. проведение анализа общего иммунного статуса пациента;

Иммунологическое обследование больных проводилось при поступлении и перед выпиской. Субпопуляции лимфоцитов определяли с помощью мо-

ноклональных антител иммунофлуоресцентным методом ( Г. Фримель, 1987, Ленинградский НИИ гематологии, 1986, Ю. Кубица, 1967).

6. цитологическая диагностика по методу Покровской М.П. и Макарова М.С. (1942);
7. Световое микроскопическое исследование препаратов ксеноселзенки;
8. Электронная микроскопия гемосорбента.
9. Статистическую обработку данных проводили на компьютере IBM PC/AT с использованием программы "Statgraph" с применением вариационных методов статистики Фишера - Стьюдента и непараметрических с определением критерия Винкельсона-Манна.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

Первым этапом мы определили конкретные виды перфузатов - клеточный, бесклеточный и их отличия.

Исследования свежеприготовленного ( клеточного ) перфузата показали, что в нем содержится от 2,5 до  $1,5 \cdot 10^5$ /мл ксеноклеток ( из них жизнеспособных от 76 до 79 % ) в растворе биологически активных веществ селезенки. Клеточный состав и их процентное отношение показаны на рис. 1. В течение последующих суток при хранении клеточного ксеноперфузата в незамороженном виде при  $t^{\circ}\text{C} = + 4 + 6^{\circ}\text{C}$  процент жизнеспособных клеток снижается и к концу вторых суток ксеноклетки полностью теряют жизнеспособность ( рис. 2 ).

Выполнив подобные исследования свежеприготовленного ксеноперфузата, мы можем с достаточной степенью достоверности говорить о том, в какой концентрации содержатся в ксеноперфузате клетки, какой процент из них жизнеспособен. Это позволит нам в зависимости от необходимости приготавливать определенный вид ксеноперфузата - клеточный или бесклеточный, применять их при определенной патологии, добиваясь желаемого лечебного эффекта, дозировать антигенную нагрузку на пациента.

В проведенном нами исследовании оценивались результаты лечения больных с указанной патологией традиционными способами терапии и с включением в программу лечения внутривенных инфузий клеточного или бесклеточного ксеноперфузата в сочетании с курсом УФО аутокрови.

Температурная реакция достаточна точно определяет состояние реактивности организма. При использовании традиционных методик лечения четко выявлена тенденция к длительному субфебрилитету, что свидетельствует о затяжном воспалительном процессе и наличии общей интоксикации. В течение первой недели лечения у больных данной группы сохранялась субфебрильная температура тела, хотя и отмечалась вялая положительная динамика.

Состав клеточного ксеноперфузата

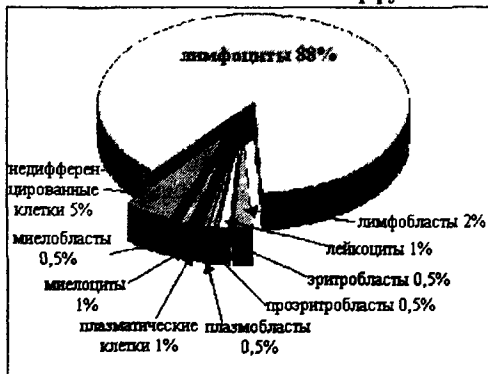


Рисунок 1.

Динамика жизнеспособности ксеноклеток

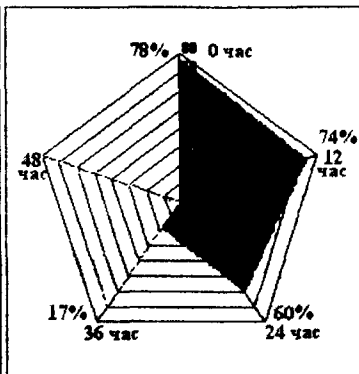


Рисунок 2.

В группе больных, которым помимо традиционных методов терапии, курса УФО аутокрови производились переливания бесклеточного ксеноперфузата, температура тела у большинства пациентов нормализовалась к 7-м суткам с момента начала лечения. У больных, получавших внутривенно капельно клеточный ксеноперфузат снижение температуры тела регистрировалось уже через 1 сутки (практически до нормальных цифр), однако на 3 сутки происходило некоторое повышение данного показателя. Подобные изменения мы расценивали как естественную реакцию организма на появление в сосудистом русле ксеноклеток. Однако, к седьмым суткам указанный показатель устанавливался на цифрах, соответствующих норме.

Исходные цифры лейкоцитоза у больных всех групп регистрировались на относительно невысоком уровне ( $12,1 - 10,7 \pm 0,1 - 0,6 \times 10^9/\text{л}$ ), что вполне понятно при хроническом течении заболевания.

Применение общепринятых способов терапии позволило добиться нормализации уровня лейкоцитов в периферической крови больных лишь к 7-м суткам, в то время как у больных, в комплексном лечении которых использовался бесклеточный или клеточный ксеноперфузат, количество лейкоцитов регистрировалось на верхней границе нормы уже через сутки, причем в последующие сроки отмечалась уверенная тенденция к снижению этого показателя.

При исследовании динамики ЛИИ в процессе лечения в первые сутки регистрировалось снижение данного показателя во всех группах, однако в группе больных, получавших клеточный ксеноперфузат положительная динамика была более яркой. В дальнейшем (спустя трое суток) уровень ЛИИ в группах больных, в комплексное лечение которых включались внутривенные инфузии различных видов ксеноперфузата снижался до

нормальных показателей, в то время, как в группе контроля ЛИИ существенно не изменялся. Через 7 суток ЛИИ был наименьшим у больных, леченных клеточным ксеноперфузатом и наибольшим в контрольной группе.

Проведенные исследования относительного содержания лимфоцитов показали, что за период наблюдения в группе больных, пролеченных клеточным ксеноперфузатом, данный показатель возрастал, начиная с первых суток, у больных, в лечении которых применялся бесклеточный ксеноперфузат, через сутки с начала лечения относительное количество лимфоцитов снижалось, но в дальнейшем регистрировалось достоверное возрастание указанного показателя. В контрольной группе изменения имели обратный характер (рис. 3).



Рисунок 3.

Рисунок 4.

При исследовании динамики АЧЛ выяснилось, что в контрольной группе указанный показатель снижался в течение всего периода наблюдения. Во второй и третьей группах наблюдения АЧЛ возрастало на 1-е и 7-е сутки, на 3-и сутки отмечалось некоторое снижение абсолютного числа лимфоцитов в периферической крови пациентов указанных групп (рис. 4).

Исследования общего иммунного статуса, проведенные при поступлении больных и после курса лечения, показали, что при применении клеточного ксеноперфузата в сочетании с УФО аутокрови возрастали относительное и абсолютное содержание общих Т-лимфоцитов, Т-хелперов и Т-супрессоров, указанные параметры к концу лечения практически достигали нижней границы нормы. Количество В-лимфоцитов и натуральных киллеров незначительно увеличивалось к концу курса лечения, не покидая пределов нормальных показателей. При использовании бесклеточного ксеноперфузата (2 группа) относительное и абсолютное количество общих Т-лимфоцитов возрастало по сравнению с исходным, однако в конце лечения эти цифры не достигали нормы. Подобную динамику претерпевали и показатели Т-хелперов. Количество Т-супрессоров к окончанию лечения достигало нижней границы нормы. Показатели же В-лимфоцитов и нату-

ральных киллеров несколько уменьшались в динамике, оставаясь в пределах нормы (рис. 5).

При исследовании показателей гуморального звена иммунитета в 3 группе больных регистрировалось умеренное снижение ЦИК (указанный показатель оставался повышенным), повышенные концентрации до верхней границы нормы Ig A на фоне исходно нормальных цифр, концентрация Ig M снижалась до верхней границы нормы, уменьшался уровень Ig G, приближаясь к верхней границе нормы. Во 2 группе больных отмечалось некоторое повышение ЦИК (данный показатель так же оставался повышенным), колебания Ig классов A, M и G были незначительными и не выходили за рамки нормальных цифр. В контрольной группе больных значимых изменений показателей иммунитета до и после лечения мы не обнаружили.

**Динамика показателей клеточного звена иммунитета  
при лечении больных с трофическими язвами  
нижних конечностей с применением  
клеточного и бесклеточного ксеноперфузата**

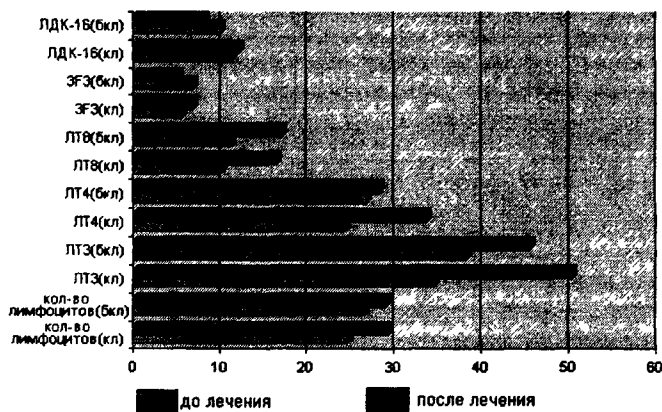


Рисунок 5.

Подобные изменения, происходящие в результате применения клеточного ксеноперфузата в лечении больных с трофическими язвами нижних конечностей расценены как стимуляция клеточного звена иммунитета с увеличением содержания Т-клеток, значимого влияния на гуморальное звено иммунитета при использовании указанной методики не обнаружено. При применении внутривенных инфузий бесклеточного ксеноперфузата также наблюдается стимуляция Т-клеточного звена иммунитета, но менее выраженная. Показатели гуморального звена остаются существенно неизменными при нормальных исходных показателях.

Сравнительная оценка цитологических показателей мазков-отпечатков ран при использовании различных способов лечения показала, что уже на первые сутки после начала терапии у больных, пролеченных

с использованием клеточного ксеноперфузата, цитограмма характеризует собой воспалительных тип, к 5-м и 7-м суткам принимая вид регенераторно-воспалительного и регенераторного типов. У больных с применением бесклеточного ксеноперфузата воспалительный тип цитограммы наблюдается на 3 сутки, принимая вид регенераторного по истечении 7-и суток. При использовании традиционной терапии подобный тип цитограммы наблюдается лишь на 12-14 сутки после лечения.

Для оценки изменения течения раневого процесса при различных способах лечения мы ориентировались на сроки некролиза, появления грануляций, краевой эпителизации (рис.6). Во 2-ой и 3-ей группах больных некролиз происходил раньше, чем при использовании традиционных методов лечения. Более раннее появление грануляций и краевой эпителизации в ране отмечено у больных этих же групп. При чем сроки наступления некролиза, появления грануляций и краевой эпителизации в ране были меньшими у больных 3-ей группы. В контрольной группе регистрировались более поздние сроки по всем указанным параметрам.

**сравнительная оценка клинических показателей  
при различных способах лечения больных  
с трофическими язвами нижних конечностей**

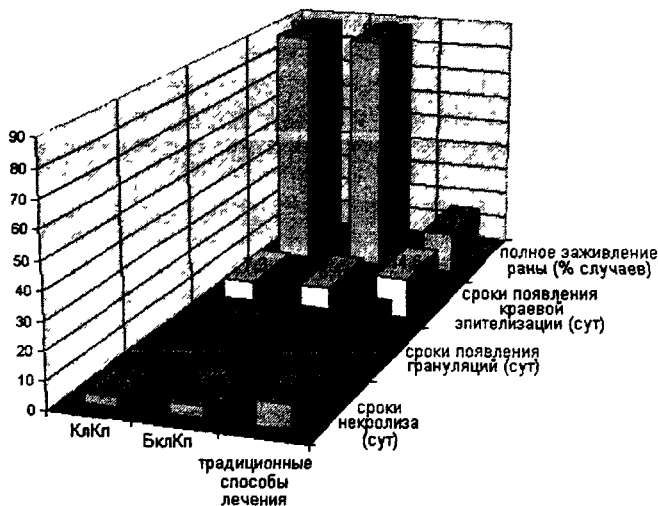


Рисунок 6.

Таким образом, цитологическая картина раневых поверхностей, коррелируя с клинической картиной болезни свидетельствует о наиболее благоприятном течении раневого процесса у больных, в лечении которых применяются ксеноперфузаты различного вида, лучшие результаты достигнуты в группе пациентов, которым переливали клеточный ксеноперфузат. В группе больных, в программу лечения которых не были включены препа-

раты ксеноселезенки, цитограммы раневых поверхностей характеризуют наименее благоприятное течение раневого процесса, что закономерно коррелирует с клинической картиной болезни.

Показательно так же, что у больных, в комплексную программу лечения которых включались внутривенные инфузии ксеноперфузатов различного вида полной эпителизации язв без применения оперативных методов лечения удалось достичь в 88,6 % случаев, в то время, как подобный исход заболевания в контрольной группе отмечался лишь у 15 % пациентов. Средние сроки стационарного лечения больных с трофическими язвами составили  $30,9 \pm 2,1$  суток в случаях применения бесклеточного и клеточного ксеноперфузата в комплексной терапии больных. При лечении больных традиционным способом -  $58,3 \pm 2,6$  дня.

Получив и оценив вышеприведенные результаты нашей работы, мы можем резюмировать, что при использовании традиционных методов лечения трофических язв нижних конечностей не удастся достигнуть быстрой и стойкой положительной динамики, достаточно высокого процента заживления ран. По нашему мнению общепринятая терапия (наложение повязок с гипертоническими растворами, мазями, назначение антибиотиков, витаминотерапия и так далее) не может в полной мере восстановить способность организма к адекватной реакции на альтерирующее воздействие болезнетворных факторов. Об этом говорит длительно сохраняющаяся интоксикация, проявляющаяся в стабильном лейкоцитозе и ЛИИ, сохранение в течении периода наблюдения прежних показателей общего иммунного статуса пациентов, вялое течение репаративных процессов в ране.

Включение в комплексную программу лечения больных с трофическими язвами нижних конечностей внутривенных инфузаций ксеноперфузатов различных видов позволяет изменить привычную картину течения указанных нозологий. Мы наблюдаем более быстрое снижение лейкоцитоза, уменьшение ЛИИ в короткие сроки. Анализ иммунного статуса указывает на происходящую стимуляцию Т-клеточного звена иммунитета. Примечательно, что использование клеточного ксеноперфузата в лечении больных сопровождается подъемом относительного содержания лимфоцитов в периферической крови с первых суток, а у больных, в лечении которых применялся бесклеточный ксеноперфузат, через сутки с начала лечения относительное количество лимфоцитов снижалось, повышаясь в дальнейшем. По-нашему мнению, полученные нами данные позволяют говорить, что указанные изменения обусловлены непосредственным - когнатным - взаимодействием жизнеспособных ксеноклеток и БАВС с собственными иммунокомпетентными клетками организма пациента. Соответственно, мы можем косвенно судить о том, что при этом происходит "передача" определенной "иммунной" информации. Конечно, проникающие в сосудистое русло пациента ксеноклетки и БАВС (как известно, белковой природы)

можно расценивать как чужеродные ткани. Этим возможно объяснить и некоторый подъем температуры тела пациентов, получавших клеточный ксеноперфузат, к 3-им суткам. Однако, важно помнить, что по данным литературы эти белки являются видонеспецифичными, а ткани свиньи по своему антигенному составу наиболее близки к тканям человеческого организма по системе HLA.

Таким образом, применяя клеточный ксеноперфузат, мы обеспечиваем более выраженное воздействие на реактивность организма пациента за счет двунаправленности действия ксенопрепарата - воздействие БАВС и влияние ксеноклеток (ксенолимфоцитов), способных к когнатному взаимодействию с аутолимфоцитами и другими иммунокомпетентными клетками.

Преимущества предложенного способа лечения трофических язв нижних конечностей с использованием внутривенных инфузий клеточного ксеноперфузата в сочетании с фототерапией видны из проведенной сравнительной оценки результатов лечения групп больных с использованием бесклеточного ксеноперфузата и традиционных способов терапии. Как показано, наиболее выраженный лечебный эффект наблюдался по сравнению с пациентами 2-ой группы у больных, пролеченных клеточным ксеноперфузатом, проявляющийся в более быстром регрессе интоксикации, ускорении заживления ран, положительной динамике имеющихся изменений общего иммунного статуса. Соответственно, в группе больных, получавших традиционную терапию, данные показатели регистрировались на более низком уровне, даже по сравнению с показателями, отмеченными во 2-ой группе пациентов.

Необходимо отметить, что при использовании клеточного ксеноперфузата даже у пожилых пациентов, страдающих в течение многих лет данным заболеванием, неоднократно получавших курсы консервативной терапии без существенного эффекта, отмечалась подобная положительная динамика. То есть, располагая возможностью приготовления различных видов ксеноперфузата, мы можем дифференцированно подходить к назначению определенной терапии ксенопрепаратами, добиваясь при этом максимального положительного лечебного эффекта.

Принимая во внимание наблюдаемые изменения в исследуемых показателях, мы можем заключить, что применяемые в настоящее время способы терапии трофических язв, к сожалению, не оказывают достаточно эффективного влияния на патологически измененную реактивность организма больных.

Предложенное нами применение в лечении указанной патологии внутривенных инфузий клеточного или бесклеточного ксеноперфузата в сочетании с УФО аутокрови помогает в восстановлении защитных реакций организма, что закономерно проявляется в яркой положительной динамике клинических показателей и течения раневого процесса.



## **Выводы**

1. Бесклеточный ксеноперфузат ксеноселезенки можно получить путем перфузии через гемосорбент СУМС-1 свежеприготовленного ксеноперфузата, он представляет собой раствор биологически активных веществ ксеноселезенки белковой природы, не содержащий каких-либо корпускул - живых и погибших ксеноклеток, их фрагментов, удаляемых искусственно.

2. Клеточный ксеноперфузат представляет собой раствор биологически активных веществ ксеноселезенки белковой природы с ксеноклетками в концентрации  $1,5 - 2,5 \cdot 10^5$ /мл. Большинство ксеноклеток (88%) представлены лимфоцитами.

3. В свежеприготовленном клеточном ксеноперфузате 76 - 79% ксеноклеток являются жизнеспособными. В течение последующих суток при хранении клеточного ксеноперфузата в незамороженном виде при  $t^{\circ}\text{C} = + 4 + 6^{\circ}\text{C}$  количество жизнеспособных клеток снижается и к концу вторых суток ксеноклетки разрушаются полностью. При замораживании и размораживании в обычных условиях свежеприготовленного ксеноперфузата ксеноклетки разрушаются полностью.

4. Предложенные схемы сочетанного использования фотогемотерапии и различных видов ксенопрепаратов позволяют оказывать выраженное иммуномодулирующее и иммуностимулирующее влияние у больных с трофическими язвами нижних конечностей.

5. Использование в комплексной программе лечения больных с трофическими язвами нижних конечностей бесклеточного ксеноперфузата в сочетании с УФО аутокрови позволяет положительно влиять на неспецифическую реактивность организма пациентов, добиваясь восстановления способности организма адекватно отвечать на альтерирующие воздействия окружающей среды, мобилизовать собственные защитные механизмы на сохранение гомеостаза.

6. Применение внутривенных инфузий клеточного ксеноперфузата в сочетании с УФО аутокрови в лечении больных с трофическими язвами нижних конечностей оказывает более выраженное влияние на патологически измененную неспецифическую реактивность организма. Это проявляется в более быстром регрессе интоксикации, положительной динамике раневого процесса, увеличении процента случаев благоприятного исхода заболевания, то есть полного заживления ран, положительной динамике имеющих изменения общего иммунного статуса.

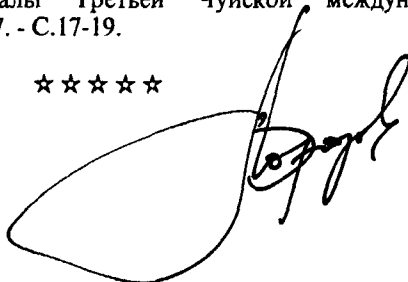
### **Практические рекомендации:**

1. В схему лечения больных с трофическими язвами нижних конечностей целесообразно включать внутривенные инфузии клеточного или бесклеточного ксеноперфузата № 3 по 100 мл с интервалом в 48 часов в сочетании с сеансами УФО аутокрови №3. Длительность облучения 5, 10, 15 мин., площадь облучения - 10, 15, 20 см<sup>2</sup>, объем крови - от 100, 150, 200 мл соответственно при 1, 2, 3 сеансах.
2. Бесклеточный ксеноперфузат получают путем центрифугирования свежеприготовленного ксеноперфузата с последующим удалением осадочного слоя или путем перфузии гемосорбента СУМС-1, последовательно включенного в контур для приготовления ксеноперфузата.
3. Клеточный ксеноперфузат получают путем перфузии мелкоизмельченной ксеноселезенки.
4. Клеточный ксеноперфузат необходимо хранить в незамороженном виде при  $t^{\circ}\text{C} = + 4 + 6^{\circ}\text{C}$ .
5. Клеточный ксеноперфузат целесообразно применять у больных пожилого возраста и старше.
6. Бесклеточный ксеноперфузат целесообразно применять у больных с отягощенным аллергологическим анамнезом, у которых применение клеточного ксеноперфузата может вызвать побочные реакции.

## Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. М.С.Любарский, В.Х.Габитов, А.А.Смагин, В.В.Морозов. Ксеносорбция, ксеноперфузия // Методические рекомендации. - Бишкек, 1996. - С.14.
2. А.А.Бреусов, М.С.Любарский, А.В.Ефремов, В.Х.Габитов, В.В.Морозов, И.И.Немятов, А.А.Смагин. Применение ксеноперфузата в лечении диффузного токсического зоба // Методические указания для субординаторов и врачей. - Новосибирск, Бишкек, 1996. - С.12.
3. М.С.Любарский, А.А.Смагин, В.В.Морозов, Л.В.Титова. Лимфокоррекция в лечении гнойно-септических заболеваний // Материалы 2-го съезда физиологов Сибири и Дальнего Востока. - Новосибирск, 1995. - С.46.
4. О.А.Шумков, В.В.Морозов, Л.В.Титова. Местная сорбционно-аппликационная терапия трофических язв с использованием свиной селезенки и ее препаратов // Материалы 2-й Чуйской областной конференции. - Бишкек, 1996. - С.32-33.
5. А.А.Смагин, В.В.Морозов, Д.В.Хабаров. Использование различных препаратов ксеноселезенки в клинике // Тезисы юбилейной конференции, посвященной 25-летию МСЧ-168 "Современные лечебные и диагностические технологии в специализированной медицинской помощи". - Новосибирск, 1997. - С.105.
6. А.И.Шевела, В.В.Нимаев, М.С.Любарский, Л.В.Титова, В.В.Морозов. Первый опыт применения перфузата ксеноселезенки в лечении лимфедемы нижних конечностей // Тезисы докладов 7-ой научно-практической конференции врачей. - Новосибирск, 1997. - С.60.
7. М.С.Любарский, А.А.Смагин, В.В.Морозов. Лимфодетоксикация в специализированном лимфологическом центре // Тезисы докладов 7-ой научно-практической конференции врачей. - Новосибирск, 1997. - С.62.
8. М.С.Любарский, А.А.Смагин, В.В.Морозов. Коррекция нарушений иммунной системы препаратами ксеноселезенки при гнойно-септических заболеваниях // Материалы Третьей Чуйской международной конференции. - Бишкек, 1997. - С.17-19.

☆☆☆☆☆



---

Подписано в печать 20.11.97. Формат 60x84<sup>1</sup>/<sub>16</sub>. Печ. л. 1,0. Тир. 100

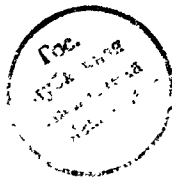
---

Типография 630102, Новосибирск, СибАГС, ул. Нижегородская, 6

РНБ Русский фонд

2004-4

30943



19 DEC 97