

РИЖСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

На правах рукописи

ТРОШЕВ АЛЕКСАНДР НИКОЛАЕВИЧ

УДК 612.13:616-085:616.154

НАРУШЕНИЯ ГЕМОДИНАМИКИ И ПУТИ ИХ КОРРЕКЦИИ
У БОЛЬНЫХ ПРИ ГЕМОСОРЕБЦИИ

I4.00.37 – анестезиология и реаниматология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель :

доктор медицинских наук,
профессор Г.Н.Андреев

Научный консультант :

кандидат медицинских наук,
старший научный сотрудник
Д.Б.Кривулис

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	7
ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	15
I.1. Гемосорбция - метод экстракорпоральной детоксикации организма	15
I.2. Экспериментальное изучение сорбционной емкости угольных гемосорбентов, как критерий их отбора для клинических целей	29
I.3. Изменения гормонального фона циркулирующей крови в условиях гемосорбции	32
I.4. Нарушения гемодинамики - один из компонентов операции гемосорбции	35
I.5. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система и ее роль в поддержании гемодинамики в условиях гемосорбции	40
I.6. Гемореологические изменения при операции гемосорбции	48
I.7. Заключение по обзору литературы	53
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ	57
2.1. Экспериментальная часть. Обоснование и методика проведения экспериментов	58
2.2. Клиническая часть. Группа сравнения	61
2.3. Больные с экзо- и эндотоксикозами	62
2.4. Методы доступа к сосудам больного	64
2.5. Аппаратура и методика проведения операции гемосорбции	65

2.6. Медикаментозное обеспечение операции гемо- сорбции	66
2.7. Методы физиологических и лабораторных ис- следований	68
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ	70
3.1. Исследование сорбционной емкости гемосорбен- тов в статическом режиме	70
3.2. Исследование сорбционной емкости гемосорбен- тов в динамическом режиме	80
КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗДЕЛ	85
3.3. Больные сравнительной группы (псориаз) ...	85
3.3.1. Изменения гемодинамики в процессе гемосорб- ции	85
3.3.2. Изменения активности ренин-ангиотензин-аль- достероновой системы циркулирующей крови в процессе гемосорбции	88
3.3.3. Изменения гематологических показателей в условиях гемосорбции	93
3.3.4. Изменения клинико-биохимических показателей крови в условиях гемосорбции	94
3.4. Больные с экзо- и эндотоксикозами	96
3.4.1. Изменения гемодинамики в процессе гемосорб- ции	96
3.4.2. Изменения активности ренин-ангиотензин-аль- достероновой системы циркулирующей крови в процессе гемосорбции	99
3.4.3. Изменения гематологических показателей в условиях гемосорбции	103

3.4.4. Изменения клинико-биохимических показателей крови больных в условиях гемосорбции	I05
3.4.5. Исследования на сканирующем электронном микроскопе периферической крови и структуры поверхности гемосорбентов у больных токсикозами и группы сравнения в процессе гемосорбции	I09
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	I26
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	I59
ВЫВОДЫ	I65
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	I67
ЛИТЕРАТУРА	I69

СИМВОЛЫ И СОКРАЩЕНИЯ

I. A I	- ангиотензин I
2. A II	- ангиотензин II
3. A III	- ангиотензин III
4. АД	- артериальное давление
АДд	- диастолическое
АДС	- систолическое
5. АДГ	- антидиуретический гормон
6. АДУ	- адиурекрин
7. АКТГ	- адрено-кортикотропный гормон
8. Ал	- альдостерон
9. АПФ	- ангиотензин-превращающий фермент
10. АРП	- активный ренин плазмы
11. ПМС	- гемосорбция
12. Д	- дальтон
13. ДИЭ	- дегенеративно измененные эритроциты
14. ДЭЦ	- диэнцефальный отдел
15. АР	- кислотно-щелочное равновесие
16. м.м.	- молекулярная масса
17. н/п	- надпочечники
18. ОПН	- острая почечная недостаточность
19. ОППН	- острая печеночно-почечная недостаточность
20. ОПС	- общее периферическое сопротивление
21. ОЦК	- объем циркулирующей крови
22. ПГ	- периферическая гемодинамика
23. ПГА, ПГЕ	- простагландины А,Е
24. ПНС	- природные несферические сорбенты
25. ПСС	- полимерные сферические сорбенты

26. РААС	- ренин-ангиотензин-альдостероновая система
27. РАДС	- регуляторно-адаптационная система
28. СВ	- систолический выброс
29. СИ	- сердечный индекс
30. СМ	- средние молекулы
31. СНС	- симпатическая нервная система
32. ССС	- сердечно-сосудистая система
33. СЭМ	- сканирующий электронный микроскоп
34. Т ₃	- трийодтиронин
35. Т ₄	- тироксин
36. ХПН	- хроническая почечная недостаточность
37. ЦГ	- центральная гемодинамика
38. ЦВД	- центральное венозное давление
39. ЧСС	- частота сердечных сокращений

СИНОНИМЫ

40. Колонка	- массообменник
41. Гемосорбция	- гемоперфузия
42. Операция	процедура
гемосорбции	- гемоперфузии

ВВЕДЕНИЕ

Со времени внедрения метода гемосорбции в клиническую практику прошло уже более 20 лет Yatzidis , 1963 [370] . За этот период данный метод экстракорпорального очищения организма завоевал широкое признание клиницистов при лечении различных видов экзо- и эндотоксикозов. Объясняется это прежде всего тем, что активированные угли обладают большим адсорбционным спектром по отношению к различным, как по химической природе, так и по молекулярной массе веществам.

Метод гемосорбции нашел также всеобщее признание в СССР и связан с именем академика Ю.М.Лопухина с соавт., 1972 [104] .

Мощным стимулом для дальнейшего расширения и внедрения метода в клиническую практику здравоохранения явилось состоявшееся в ноябре 1980 года решение объединенной сессии АН СССР и АМН СССР о том, что среди важнейших проблем фундаментальных и медико-биологических наук был выделен раздел "Разработка и усовершенствование гемосорбционного метода извлечения эндогенных и экзогенных токсинов и сорбционных методов очистки крови".

В настоящее время гемосорбция заняла достойное место в арсенале лечения различного контингента больных практически во всех союзных республиках и крупных городах СССР. Общее количество проводимых операций за год достигает несколько тысяч (Первая и Вторая Всесоюзные конференции "Сорбционные методы детоксикации и иммунокоррекции в медицине". Харьков, 1982; Ташкент, 1984. VII Международный симпозиум по гемосорбции, Киев, 1986).

Такое широкое внедрение метода гемосорбции при лечении

различных заболеваний наряду с положительными результатами выявило и некоторые побочные явления, развивающиеся как во время проведения самой гемосорбции, так и после нее.

Среди таких явлений наиболее тяжелыми, по мнению большинства исследователей, является развитие гипотензии и даже тяжелого коллапса, наиболее характерного для первых 30 минут гемосорбции. Механизм развития этого осложнения до настоящего времени полностью не выяснен. Установлено [85,116,190], что наиболее часто гипотензия в этот период развивается у больных с уже исходно уменьшенным ОЦК. Однако, и при исходно нормальной гемодинамике и ОЦК гипотензия остается одним из основных осложнений гемосорбции [87,92,93,282]. Появились предпосылки к вероятной взаимосвязи гипотензии с сорбцией вазоактивных соединений.

Из вышеизложенного следует, что широкий сорбционный спектр угольных сорбентов может послужить причиной, обуславливающей нарушения гормонального гомеостаза организма. В немалой степени это касается ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), как известно, отвечающей за регуляцию тонуса сердечно-сосудистой системы, водно-электролитного баланса и ОЦК. Физиологически активные компоненты РААС по своей молекулярной массе (от 360 до 54000 дальтон) безусловно должны подлежать сорбции гемосорбентами; а следовательно, изменения их концентраций не могут не отразиться на контролируемых ею системах. Работ в данном направлении в отечественной и мировой литературе крайне мало, результаты противоречивы, а очевидность в необходимости изучения этого вопроса неоспарима.

Одной из проблем, постоянно волнующих как единицы, так и создателей гемосорбентов это механизм контакта форменных

элементов крови с поверхностью сорбента, то есть гемосовместимость активированных углей. Разработанные за рубежом методики покрытия природных активированных углей различными полимерными пленками, с одной стороны, повышают их гемосовместимость, а с другой, резко снижают сорбционную емкость гемосорбентов.

Поиски в создании наиболее гемосовместимых и сорбционно более емких сорбентов привели к созданию в нашей стране целого ряда полимерных, природных, волокнистых и нетканых сорбентов. Однако, исследования по выявлению механизмов их взаимодействия с перфузируемой кровью и обусловленного этим взаимодействием клинического эффекта продолжаются и еще далеки от завершения.

Основной целью нашей работы являлось выяснение механизма гормонально-гемодинамических и гемореологических изменений, вызываемых гемосорбцией у больных с экзо- и эндотоксикозами. Для достижения намеченной цели следовало решить следующие задачи:

1. Определить экспериментальными исследованиями сорбционную активность полимерных сферических и некоторых природных несферических сорбентов по отношению к вазоактивным компонентам РААС и симпатической нервной системы, а также к некоторым белкам с различной молекулярной массой, как в статическом, так и динамическом режимах.

2. Изучить в клинических условиях одновременно изменения центральной и периферической гемодинамики и компонентов РААС у больных псориазом (группа сравнения) и эндо- и экзотоксикозами до, в процессе и спустя 24 часа после гемосорбции.

3. Изучить на всех этапах гемосорбции стереоультраструктуру периферической крови и поверхности различных типов гемосорбентов.

Решение этих задач даст ответ на целый ряд важных для клиники вопросов:

1. Каков механизм развивающейся гипотензии в условиях гемосорбции?

2. Какой наиболее адекватный путь коррекции гипотонии, обусловленной гемосорбцией, при различных видах клинической патологии с нарушениями функции почек, печени, сердечно-сосудистой системы?

3. Какие из отечественных гемосорбентов обладают наиболее высокой сорбционной активностью по отношению к компонентам РААС?

4. Каким должен быть режим и объем гемосорбции?

5. Каково влияние ультраструктуры поверхности гемосорбентов на клеточные и плазменные компоненты крови?

6. Какие из исследуемых гемосорбентов целесообразней использовать при лечении эндо- и экзотоксикозов?

Для решения поставленной задачи проведены экспериментальные исследования сорбционной активности пяти отечественных и двух зарубежных гемосорбентов. В качестве сорбатов использовались растворы физиологически активных соединений РААС, СНС, а также допамин, серотонин, гистамин, АДУ, инсулин, альбумин и γ -глобулин. В общей сложности были исследованы 13 веществ в 650 опытах в статическом и динамическом режимах.

Клинические исследования проведены в условиях 24 гемосорбций у 10 больных псориазом и 128 гемоперфузией у 55 больных с эндо- и экзотоксикозами.

Научная новизна состоит в том, что нами впервые на основании радиоиммунологического метода исследования гормонов и изучения реографическим способом ЦГ и ПГ доказана взаимосвязь

нарушений гемодинамики с сорбцией вазоактивных компонентов РААС на этапах гемосорбции. При этом убедительно доказан двойной механизм стрессовой направленности в изменениях показателей гемодинамики и гормональной системы в первые 30 минут гемосорбции: подключение экстракарпоральной системы вызывает напряжение и активацию вышеупомянутых систем, а адсорбция активных компонентов гормональных систем создает условия для дестабилизации адаптационной направленности физиологических механизмов, в частности, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, что и обуславливает возможность развития гипотензии.

Установлено, что профилактика и коррекция этих диаметрально противоположных сдвигов, вызванных воздействием различных типов активированных углей в процессе гемосорбции путем нормализации ОЦК, частичного восполнения дефицита вазоактивных компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и симпатической нервной системы в циркулирующей крови и подбора адекватной скорости перфузии существенно предупреждает или полностью предотвращает столь грозные осложнения.

Впервые разработанная в экспериментах "in vitro" шкала сорбатов, составленная из физиологически активных компонентов РААС в возрастающих концентрациях, позволяет заранее промоделировать те побочные эффекты, которые могут наблюдаться у больных в процессе гемосорбции, а также доклинически оценить гемосорбент в плане его сорбционной активности по средним молекулам.

Впервые, используя данные сканирующего электронного микроскопа, детально изучены механизмы контакта крови и ее форменных элементов с поверхностью различных типов гемосорбентов на всех этапах гемосорбции.

Впервые также установлена взаимосвязь между улучшением

реологических свойств крови в системе микрогемоциркуляции и уменьшением после гемосорбции в периферической крови больных дегенеративно измененных и функционально неполноценных эритроцитов. Впервые выявлено, что полимерные сферические сорбенты обладают повышенной адсорбционной способностью к дегенеративно измененным и функционально неполноценным эритроцитам, в то время как природные несферические сорбенты, в первую очередь, более активны к фибрину и высокомолекулярным белкам, на поверхности которых уже вторично задерживаются преимущественно нормальные форменные элементы крови.

Впервые изучены особенности в изменениях уровня гормонов, гемодинамики и форменных элементов крови при проведении гемосорбции с использованием в процессе операции нескольких колонок с гемосорбентом. При этом убедительно доказано, что наиболее целесообразно применение в процессе одной операции гемосорбции не менее 2 колонок с последовательным использованием сначала полимерного сферического, а потом природного несферического гемосорбента.

С помощью современных методов получены новые данные, обосновывающие предположение о том, что конечный положительный эффект гемосорбции во многом обусловлен также и общим ее корригирующим воздействием на функционально взаимосвязанные регуляторно-адаптационные системы: гемодинамическую, гормональную и микрогемоциркуляторную.

Практическая ценность. На основании всего комплекса проведенных исследований разработана классификация периодов гемосорбции. Практическая ценность классификации состоит в том, что она позволит клиницисту получить ответы на следующие вопросы:

1. Каковы механизмы изменений в гомеостазе организма больного и в какой период времени следует ожидать их появления и максимального проявления?

2. Какой наиболее рациональный подход к выбору гемосорбента на этапах гемосорбции?

3. Каковы пути профилактики и предотвращения осложнений на всех этапах гемосорбции?

4. Какой комплекс исследований позволяет своевременно и адекватно оценить работу каждой колонки и всего гемосорбционного пособия?

5. Оценка каких дооперационных исследований дает возможность правильно построить программу проведения гемосорбции?

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Операция ПМС в первые 30 минут независимо от исходного состояния гемодинамики и гормонального фона организма вызывает стрессовую направленность в изменениях показателей этих ведущих регуляторно-адаптационных системах. Генез такой реакции имеет двойной характер: сам факт подключения дополнительной экстракорпоральной емкости и сорбция вазоактивных компонентов РААС.

2. Развитие гипотензии в первые 30 минут ПМС обусловлено сорбцией вазоактивных компонентов РААС.

3. В процессе 6-часовой ПМС наблюдается постепенная стабилизация стрессовой направленности гемодинамики, РААС и полное их восстановление до нормальных значений через 24 часа после операции.

4. Гемосорбция, независимо от общей гепаринизации и типа применяемого сорбента, оказывает положительное воздействие на гемореологические свойства крови, как клеточные (уменьшение дегенеративно измененных эритроцитов), так и плазменные (уменьше-

ние концентрации фибриногена и его деривата (фибриногена "Б").

5. Изменения гемодинамической, гормональной систем и микрогемоперкуляции в процессе ПМС являются взаимосвязанными.

6. Улучшение параметров центральной и периферической гемодинамики может служить адекватным критерием эффективности всего гемосорбционного пособия.

Глава I

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

I.I. Гемосорбция - метод экстракорпоральной детоксикации организма

Использование метода гемосорбции с целью очищения крови больных насчитывает уже 27 лет, когда Schechter и соавт., 1958 [335] произвел перфузию крови больной циррозом печени через ионообменную смолу. Однако, первый опыт гемосорбции не нашел дальнейшего клинического применения в связи с техническими трудностями, обусловленными "тромбозом" массообменников и необходимостью их частой смены.

Основная заслуга во внедрении метода гемоперфузии в широкую клиническую практику принадлежит греческому нефрологу Yatzidis, 1963 [371,372], спустя 5 лет после попытки Schechter и соавт., 1958 [335]. Им, совместно с сотрудниками за период с 1963 по 1966 годы была доказана эффективность перфузии крови через активированный уголь у больных с эндо- и экзогенными токсикозами. Предложенный авторами чрезвычайно простой по конструкции аппарат, названный ими "угольной почкой" принципиально не претерпел существенных изменений и успешно используется до настоящего времени. Ятцидис доказал, что активированный уголь способен удалять из крови недиализированные токсические вещества, а для повышения тромборезистентности и профилактики пылеобразования предложил покрывать углеродные гранулы полимерной пленкой.

Таким образом, с начала 60-х годов исследованиями Andrade и соавт., 1971 [212], Yatzidis и соавт., 1963-66 [370,371,

372,373] , Chang , 1971-81 [233,234,235,236,237,238] были намечены основные направления, по которым развивалась в дальнейшем проблема экстракорпоральной очистки крови на углеродных гемосорбентах.

В СССР исследования по гемоперфузии были начаты в 1970-1971 годах под руководством академика АМН СССР Ю.М.Лопухина [104] , предложившего для обозначения процедуры очистки крови на адсорбентах термин "гемосорбция".

За истекшие 15 лет метод гемосорбции нашел широкое признание и доказал свою эффективность при лечении различных видов экзо- и эндотоксикозов, а также иммунокомпетентных и гематологических заболеваниях (табл. I). Из представленной таблицы видно, что новый метод экстракорпоральной детоксикации - гемосорбция на активированных углях в настоящее время проникает во все области медицины, и пока еще полностью не обозначены возможные границы его применения.

При большинстве видов экзо- и эндотоксикозов характерны повышенное выделение протеаз с активацией протеолиза и образованием активных пептидов, составляющих основной удельный вес, так называемых, "средних молекул". Патологический процесс сопровождается системным нарушением микроциркуляции, повышением проницаемости клеточных мембран и капилляров, тканевой гипоксией, ростом концентрации продуктов перекисного окисления липидов, свободных радикалов желчных кислот, нарастанием уровня дегенеративно измененных форм эритроцитов, нарушением метаболизирующей, синтетической и детоксикационной функции печени, экскреторной функции почек. Кроме этого отмечается поражение энергетического и репродуктивного аппарата клеток, появление недоокисленных метаболитов и продуктов деградации белков и нуклеиновых

Вид патологии и методики применения гемосорбции, используемые в настоящее время

Вид патологии	Литературный источник	Количество больных число ПМС	- тип сорбента, - объем колонки, в см ³ , - число колонок на одну ПМС	- длительность работы одной колонки в мин., - скорость перфузии в мл/мин	Результаты	Примечание. Осложнения
I	2	3	4	5	6	7
Острая печеночно-почечная недостаточность (ОППН)	Г.Н.Андреев и соавт., 1983 [7]	54/125	СНН, СУГС, КАУ - 250-400 см ³ - 2-3	- 120-180 - 80-120	снижена летальность в 5-7 раз	- падение АД на 15-30 минутах - озноб на 90-120 минутах
	В.Ю.Бутылин и соавт., 1983 [28]	87/169	- СНН, КАУ - 400 - 1-2	- 120 - 80-150	снижена летальность в 3-4 раза	- падение АД на 10-30 минутах - уменьшение числа тромбоцитов на 20-30%
	Е.А.Варнер, 1981 [29]	74/113	- СНН, СКТ-6А - 250 - 1-3	- 40-90 - 120-140	выход больных из комы	

Продолжение таблицы 1

1	2	3	4	5	6	7
ОПШН	В.С.Земсков, 1983 [60]	87/157	- СКН, СУТС СКТ-6А - I-3	- до 90 - 80-120	кома I-2 летальность 38% кома 3-4 - 80%	
	Martin и соавт., 1978 [309] Oules и соавт., 1977 [320]	450/1000	300 г активи- рованного ут- ля, покрытого целлюлозой	- 120-180 - 240-280	+ + + + снижение уровня "средних мо- лекул" за 120 минут ПМС на 80%	- гипотензия 15-30% - падение уров- ня: тромбоцитов на 10-15%, фибриногена на 10-20%
	В.И.Струмен- ский, 1981 [176]	163/241	- СКН - I00 - I	- 80-120 - 100-130	- стабилиза- ция состо- яния	- снижение: фибриногена на 30-35% тромбоцит. ов на 30-35%
	И.И.Шиманко, 1983 [204]	более 1000 ПМС	- СКН, СУТС, КАУ, СКТ-6А, ИГИ - 80-400 - I-4	- 20-120 - 90-300	- снижена ле- тальность до 23-25%	- гипотония на 5-30 минутах - озноб на 30- 90 мин. → снижение: фибриногена на 20-35% тромбоцитов на 20-45%

1	2	3	4	5	6	7
ОППН	А.В.Береснев, 1982 [19]	183/270	- СКН, КАУ - 400 - I-2	- 90-120 - 80-150	- стабилизация состояния	- малоэффективно при терминальной стадии цирроза печени
	Fenimore, Munro 1975 [262] Gilfrich и соавт., 1979 [273] Sangster и соавт., 1981 [335] Goulding 1976, 1978 [277, 278] Bismuth и соавт., 1979 [227]	500/1000	300 г кокосового угля, покрытого акриловым гидрогелем	- 60-360 - 100-300	выход из комы, в два раза сокращена необходимость в гемодиализе	- гипотензия 30-40% - падение уровня: тромбоцитов на 30% фибриногена на 15%
СКЗО- и эн- дотоксикозы:						
- медикаменты	Б.Д.Комаров и соавт., 1981 [11]	292/450	- СКТ-6А, СКН, СУГС, КАУ, ИМ	- 60-120 - 150±100	- стабилизация состояния	- тромбоз колони на 18-20 минуте
- сепсис			- 100-250			- озноб на всех этапах ПМС
- синдром сдавления			- I-3			- кровотечение на 45-50 минутах
- панкреатит						
- ХПН						

Продолжение таблицы I

I	2	3	4	5	6	7
- психические	И.П.Анохина, 1982 [8]	85/	нет данных	нет данных	отчетливый положительный эффект в результате сорбции дофамина и лекарственных антител	
- механическая желтуха	А.С.Благо- склонов и соавт., 1982	600/-	- ИГИ, СКТ-6А КАУ, СУТС	нет данных	стабилизация состояния	- озноб
- перитонит	[20]		- 100-400			- гипотензия
- панкреатит			- 1-4			- тяжелый кол- лапс
- аутоиммун- ные						- кровотечения
- и БС						- остановка сердца
- у реанимаци- онных боль- ных	А.С.Владыко, 1982, 1984 [33,34,35]	более 150 ИМС	- ИГИ, СКН, КАУ, СУТС - 250-400 - 1-3	- 90 - 80-150	++++	лучшие сорбенты СКН, СУТС
- токсикоз беременных	И.М.Грлэнова, и соавт., 1982 [46]	нет данных	- ИГИ - 200 - 3	- 20-30 - 60	++++	нет данных
- ОПН	Ю.М.Дедерер и соавт., 1982 [51]	72/115	- ИГИ, СКТ-6А, СКН, КАУ, СУТС - 200-400 - 1-3	- 20-90 - 80-200	снижена ле- тальность после опера- ций на пече- ни, легких, поджелудочной железы до 8,3%	необходима раз- работка показа- ний к ИМС для больных аутоим- мунными заболе- ваниями, онко- логическими; сочетанному при- менению ИМС и лимфосорбции

I	2	3	4	5	6	7
XПН	Siemens и соавт., 1978 [347] Woods и соавт., 1980 [369] Gurland и соавт., 1979 []	I60/400	100 грамм непокрытого активированного угля фиксировано на полиэфирную пленку	- I80 - 200-300	в два раза сокращена необходимость гемодиализа, который проводился только для коррекции K^+ и гипергидратации	гипотензия 14% падение: тромбоцитов на $38 \pm 22\%$ лейкоцитов на $10 \pm 8\%$ фибриногена на $25 \pm 15\%$
- аутоиммунные	А.А.Дмитриев, 1982, 1985 [54, 55]	I60/350	- ИГИ, КАУ, СКТ-6А, СКН, СУГС - I00-400 - I-4	- 60-I20 - 80-200	стойкий клинический эффект	- ПМС позволяет: снизить дозу гормонов или отойти от их применения
- панкреатит - перитонит - механическая желтуха	В.С.Ефимов, Т.Х.Шуркали-на, 1982 [58]	I95/60- лее 400	- ИГИ, КАУ, СКН, СУГС, СКТ-6А - I00-400 - I-3	- 60-I20 - 80-250	++++	снижение уровня фибриногена на 30-40%, тромбоцитов на 30-50% независимо от патологии; причина острого фибринолиза - несовершенство методики ПМС

Продолжение таблицы I

I	2	3	4	5	6	7
- панкреатит	И.Н.Меденко и соавт. 1982 [50]	58/более 150	- СКН,КАУ,СУГС - 200-400 - I-2	очищено 3-4 ОЦК	снижена ПОП летальность на п/ж до 6,4% с 12,5%	снижена: - стоимость ле- чения в 2 ра- за - койко-день в 2 раза
- алкоголизм	И.Г.Коломо- ец, В.П.Еф- ремов, 1982 [82]	85/228	- СКН,КАУ - 200-400 - I-2	очищено 3-4 ОЦК	купирование алкогольно- го делирия, исчезла аб- стиненция к наркотикам и алкоголю	сокращены сроки лечения в 2-3 раза и стоимость в 4 раза
- все виды патологии, указанные в данном разделе	Б.Д.Комаров, Е.А.Лужни- ков, 1982 [86]	более I 000/ более I 500	- ИТИ, СКТ-6А, АР-3,АДБ, СКН,КАУ,СУГС - I00-600 - I-4	очищено 3-4 ОЦК	стойкий кли- нический эф- фект	- гипотензия на 5-20 минутах - снижение уров- ня фибриногена на 20-30%, тромбоцитов на 20-40% - озноб на 20-50 мин.
- гемолитичес- кая болезнь новорожден- ных	В.Ф.Серков и соавт., [164]	I05/I92	- СКН,КАУ,СУГС - 20-50 мл - I-3	-малтниковый тип перфу- зии - за один ход 20-30 мл	снижена ле- тальность у новорожден- ных с гемо- литической болезнью до 5% и сепсисом до 0%	ПМС позволил сни- зить дозу перели- ваемой донорской крови до 50 мл

1	2	3	4	5	6	7
- атеросклероз	Н.М. Лопухин и соавт. 1982 [110]	78/более 200	- СКН, КАУ, ИГИ - 250-400 - 1-3	- 60-120 - 100-150	стойкое улучшение у больных с семейной гиперлипотеидемией и ИБС с нестабильной стенокардией	улучшалась реология крови за счет снижения вязкости крови, агрегации эритроцитов, удаления с мембран эритроцитов холестерина
- все виды патологии, указанные в данном разделе	В.А. Лужников и соавт. 1982 [111]	750/более 1 500	- ИГИ, СКН, КАУ, СКТ-6А, АР-3 - 100-400	- 20-120 - 100-250	снижена в 2-3 раза токсикогенная фаза интоксикации и летальность до 15-20%	резко снижается количество пневмоний, срок и стоимость лечения больных с отравлениями
- все виды патологии, указанные в данном разделе + ожоговая токсемия	И.Г. Салихов и соавт. 1982 [161]	137/240	- СКН, КАУ, ИГИ, СКТ-6А - 200-250 - 1-2	- 30-40 - 100-150	++++	- для внезапных экзо- и эндоинтоксикаций 2-3 ПМС - нарастание эндогенной интоксикации; 3-4 и более ПМС - аутоиммунные заболевания - программная ПМС

1	2	3	4	5	6	7
- инфаркт миокарда	А.С.Фомин и соавт., 1982 [191]	26/-	- ИМИ - 200 - I	- 90 - 100-120	из терминального состояния при инфаркте миокарда выведено 80% больных	
- панкреатит	С.А.Шалимов и соавт. 1982 [201]	387/60- лее 400	- СКН, СКТ-6А	- 60 - 80-100	для стойкого клинического эффекта необходимо очищение I-I,5 ОЦК	- озноб в 31% - гипотензия в 28% - 5% кровотечения
- отравления	Ю.Ф.Исаков 1982 [65]	298/436	- СУГС	- 30-80 - 30-100	++++	- гипотензия на 15-25 мин. - озноб, снижение тромб.

кислот, гормонов, а также токсинов бактериального происхождения и распада микробных тел [7, 21, 42, 45, 58, 98, 101, 119, 133, 150, 183, 189, 195, 202, 232, 244, 256, 263, 311, 330, 331, 364] .

Перечисленные продукты нарушенного метаболизма, а также экзогенные яды в различной степени могут быть подвергнуты удалению из циркулирующей крови адсорбентами, и, таким образом, "разгрузить" печень и почки от избытка токсических веществ. Этим создаются благоприятные условия для более быстрого развития репаративных процессов в жизненно важных паренхиматозных органах. Кроме того, удаляя из крови циркулирующие в ней токсины, гемосорбция снижает их воздействие на сердечно-сосудистую систему, кислородотransпортную функцию эритроцитов, мозговую ткань, улучшает реологические свойства крови и, тем самым, деблокирует систему микроциркуляции. Такой широкий спектр лечебного воздействия гемосорбции объясняется высокими сорбционными возможностями сорбентов по отношению к различным, как по химической природе, так м.м. токсическим веществам эндо- и экзогенного происхождения [7, 24, 42, 45, 54, 61, 87, 104, 109, 133, 150, 227, 245, 257, 344] .

Практически неограниченные возможности гемосорбции привлекают в последние годы все более пристальное внимание исследователей [4, 5, 24, 30, 54, 67, 122, 117, 129, 140] по иммунозависимым заболеваниям, что объясняется интимным механизмом положительного воздействия гемоперфузии на восстановление физиологической активности клеточного и сывороточного иммунитета. Согласно выдвинутой Ю.М. Лопухиным с соавт., 1981 [108] концепции, гемосорбция оказывает следующие воздействия:

I. Изменяет структуру рецепторов на поверхности иммунозависимых клеток (удаляет с их поверхности "блокирующие" факто-

ры") при их контакте с сорбентом или извлекает "блокирующие факторы" из плазмы.

2. Удаляет иммунные комплексы и ряд иммуноактивных и иммуносупрессивных факторов, а также продукты нарушенного метаболизма.

Методические аспекты проблемы гемосорбции. Анализируя литературу последних лет, представленную в табл. I, видно, что большинство отечественных авторов используют непокрытые полимерные сферические сорбенты типа СКН и СУГС, а также природные несферические - БАУ, КАУ, ИПИ, СКТ-6А и другие. Зарубежные исследователи применяют преимущественно покрытые природные активированные угли в одноразовых колонках с массой сорбента 300 грамм. Исключением являются некоторые устройства типа "Гемодетоксикатор", где применяется непокрытый природный сорбент, фиксированный на специальной пленке.

В отечественной практике применяются колонки объемом от 50 до 500 см³, в которых насыпной вес гемосорбента колеблется от 30 до 400 грамм. Существует различный подход и по времени перфузии массообменников одинаковых параметров, варьирующий от 30 до 180 минут, а также скорости перфузии - от 40 до 300 мл/мин. Такие различия в режимах проведения гемосорбции не могут не отразиться на качестве, количестве и эффективности детоксикации организма и, в конечном счете, на результатах самой гемоперфузии.

Различия в режимах и методики проведения гемокарбоперфузии явились специальным вопросом для широкого обсуждения на Международном симпозиуме по гемоперфузии, проходившем в 1980 году в г.Хайфа. Была принята рекомендация, что оптимальным режимом для подавляющего большинства применяемых в клинике ге-

мосорбентов является перфузия не более 120 минут при скорости кровотока от 100 до 200 мл/мин. Исходя из материалов II Всесоюзной конференции по сорбционным методам детоксикации и иммунорекции в медицине (г.Ташкент, 1984), IУ съезда анестезиологов-реаниматологов УССР (г.Днепропетровск, 1984), 7-го Международного симпозиума по гемосорбции (г.Киев, 1986), большинство отечественных авторов придерживается аналогичного мнения.

С другой стороны, несмотря на достигнутые успехи и совершенствование техники проведения гемосорбции и качества самих сорбентов, метод все еще таит в себе опасность травмирования форменных элементов крови, снижения уровня гормонов и других биологически активных веществ, белков, ферментов, витаминов, микроэлементов, а также проникновения в организм пылевых частиц [48,56,75,76,84,102,108,116,131,132,227,234-237,257,268,271,360] .

Эти побочные нежелательные воздействия гемосорбции далеко не безразличны для организма и снижают ее эффективность, а в ряде случаев существенно осложняют состояния здоровья больного и даже делают невозможным проведение операции детоксикации [89,92,113,288,362] .

С целью уменьшения наиболее опасных осложнений гемоперфузии – травматизации форменных элементов крови, постперфузионных кровотечений, эмболии частицами угля было предложено покрытие природных углеродных гранул специальным составом. Наибольших успехов, позволивших продвинуть и широко внедрить метод гемоперфузии в клиническую практику, добились Chang и соавт., 1972 [234] , Amano и соавт., 1978 [212] , Andrade и соавт., 1975 [215] . За период с 1966 по 1972 гг., руководимым ими группам исследователей удалось создать оптимальные ус-

ловия покрытия угля путем их микроинкапсулирования. Такую систему покрытия гранул Чанг назвал "искусственной клеткой" [234]. Предложенные варианты покрытия угля показали хорошую гемосовместимость (снижение уровня тромбоцитов не превышало 20%), не вызывали спекания угля и угольной эмболии. По данным авторов, инкапсулированные угли требуют меньшего их количества, чем непокрытые, а скорость кровотока при этом может быть ограничена до 100 мл/мин с сохранением высокого клиренса токсических продуктов, накапливающихся при эндотоксикозах и острых экзогенных отравлениях. В тоже время авторы подчеркивают, что повреждения в покрытии капсул ведут к спеканию сорбента, снижению скорости кровотока в колонке и развитию "тромбоза" в ней [132, 262, 281, 282].

Отличительный вид сорбента разработан в нашей стране. Группой сотрудников Института физической химии имени Л.В.Писаржевского АН УССР Д.Н.Стражеско и соавт., 1976 [176] разработан из пористых сополимеров стерола и дивинилбензола углеродный гемосорбент - СУГС. Аналогичный сорбент создан группой сотрудников под руководством В.А.Стрелко, 1976 [75] - СКН, полученные из полимерного сырья и представляющий собой азотсодержащий сополимер.

Оба типа сорбента имеют сферическую форму гранул с чистой обработки поверхности не ниже II-го класса по ГОСТу и хорошо развитой пористой структурой от 0,8 до 200 нм, что обеспечивает им высокую кинетику сорбции низко-, средне- и высокомолекулярных соединений. Широкое клиническое применение показало их хорошую гемосовместимость (падение уровня тромбоцитов не больше 25%), механическую прочность и отсутствие воз-

возможности эмболизации частицами угля, а также предотвращение эффекта спекания шихты сорбента [86]. Неплохо зарекомендовали себя и другие отечественные неполимерные сорбенты типа КАУ, ИПИ, БАУ, СКТ-6А [37, 38, 85, III, II2, II3, II4, I9I].

Между тем, сорбционная емкость вышеупомянутых сорбентов остается не выясненной по отношению к ряду веществ полипептидной природы, встречающихся наиболее часто при эндотоксикозах [I4I, I59, 320]. Последнее имеет исключительно важное значение в связи с возможностью адсорбции в процессе гемоперфузии наряду с токсическими продуктами и биологически активных соединений пептидной природы [44, I36]. В частности, это касается и компонентов системы ренин-ангиотензин-альдостерон, ответственных за многие жизненно важные функции в организме больного, такие как сердечно-сосудистая деятельность, водно-электролитный баланс, объем циркулирующей крови [79, 22I, 242, 326].

Решение этих вопросов окажет большое практическое подспорье для дальнейшего развития и совершенствования операции гемосорбции и предупреждения ряда возможных осложнений, обусловленных самим методом.

I.2. Экспериментальное изучение сорбционной емкости угольных гемосорбентов, как критерий их отбора для клинических целей

Для успешного решения вопросов клинического назначения при использовании сорбционных методов детоксикации организма наибольшее значение имеют выяснение полной сорбционной емкости гемосорбента и скоростные параметры извлечения из раствора

целевого метаболита [37,47,48,69,76,132,220,228] .

Экспериментальная оценка гемосорбентов "in vitro" включает в себя несколько методик. Наиболее простой является классический метод анализа изотерм сорбции из водной фазы в статическом и динамическом режимах. Для снятия изотерм сорбции в статическом режиме одинаковые навески угля помещают в растворы, содержащие разное количество сорбируемого вещества. Через некоторые промежутки времени определяют остаточные концентрации сорбируемого вещества и для каждой концентрации рассчитывают количество сорбата, поглощенного единицей массы или объема сорбента. Эксперимент в статическом режиме дает возможность составить гемосорбенты в ряд по величине их сорбционной емкости к различным сорбентам, а следовательно более целенаправленно подходить в последующем к их клиническому применению [37, 47,74,107,134,220,372,373] .

В процессе очистки биологической жидкости решающую роль играет фактор времени. В связи с этим эффективность действия любого сорбента оценивается не только по количеству вещества, поглощенного в равновесных условиях, но и по тому, как быстро достигается состояние максимальной загрузки сорбента. Такой подход позволяет получить относительно полную динамическую характеристику поставленного эксперимента [134] . Для этого навеску сорбента помещают в заранее приготовленный сорбат, концентрацию которого измеряют через определенно заданные промежутки времени. Более быстрым, удобным и надежным является метод перемешивания сорбата и сорбента при помощи магнитной мешалки или шутель-аппарат. При этом требуется меньше сорбента и сравнительно легко контролируются гидродинамические условия сорбции, т.к. интенсивность смешивания влияет на процесс пог-

лощения из водной фазы лишь до определенного предела, после чего увеличение числа оборотов уже не повышает скорости сорбции [37,56,360].

Специфической особенностью опытов с гемосорбентами является использование шкалы биологически активных сорбатов, являющихся в ряде случаев маркерами экзогенных и эндогенных интоксикаций [48,253]. Впервые такие эксперименты были проведены Yatzidis, 1964-1966 [372,373,374]. Используя в качестве сорбатов различные концентрации мочевой кислоты, креатинина он получил приблизительную оценку поглотительной способности избранного адсорбента и своих массообменников. Недостатком его опытов было то, что он ограничил время контакта пятью минутами. В дальнейшем, исходя из клинических потребностей, в вышеупомянутую шкалу включили гипсуран, бенгальский розовый, витамин В₁₂, глюкагон, АКГГ, рибонуклеазу, пероксилазу [134, 253,262], парацетамол, салицилаты, барбитураты, сахарозу, рафинозу [262], билирубин, аммиак, желчные кислоты [107], эндотоксин [57,134].

Как видно, общий принцип построения шкалы биологически активных веществ с целью тестирования гемосорбентов сформировался в основном исходя из потребностей клиники УПН, ПН и экзотоксикозов и заключается в подборе веществ с учетом их роли в развитии соответствующих патологических состояний, а также с учетом возрастания их молекулярной массы. Однако следует учитывать, что по своему химическому строению, заряду и геометрии молекул они чрезвычайно разнообразны, а следовательно и их сорбция из водных растворов будет различна [56,76,228].

Между тем, широкое внедрение гемосорбции в клиническую практику выявило ряд закономерно развивающихся побочных эффек-

тов, обусловленных изменениями в крови концентрации биологически активных веществ, выполняющих в организме важные регуляторные функции [151]. Среди этих побочных явлений наиболее часто встречаются гемодинамические нарушения в 2/3 из 2500 гемосорбций [114], что авторы связывают с сорбцией вазоактивных гормонов. Среди которых, по мнению [126,152] большое значение имеют полипептидные гормоны ренин-ангиотензин-альдостероновой системы с молекулярной массой 300-1500 дальтон, входящие в так называемый класс "средних молекул".

Успех терапии методом гемосорбции у больных с различными эндотоксикозами объясняются, в свою очередь, снижением в плазме крови токсических веществ и метаболитов со средней молекулярной массой аналогичных значений [32,44,64,127]. При помощи гель- и газовой хроматографии они идентифицированы как вещества полипептидной природы с молекулярной массой от 300 до 15000 дальтон [37,94,192,262,326,355,300].

Таким образом, для построения шкалы биологически активных веществ необходимо включать набор калибровочных полипептидов с молекулярной массой от 300 до 15000 и более дальтон. Это дает возможность заранее целенаправленно подходить к выбору гемосорбента соответственно для каждой патологии.

1.2. Изменения гормонального фона циркулирующей крови в условиях гемосорбции

Вопрос о гормональных изменениях в организме больных при гемоперфузии начал привлекать внимание исследователей только со второй половины 70-х годов [225,229], когда стало доступным определение гормонов радиоиммунологическим методом, позво-

лившим определять минимальные их концентрации в малом объеме плазмы (до I-го мл) [340]. Стимулом также послужили работы экспериментального характера, показавшие отчетливую способность сорбентов поглощать гормоны с молекулярной массой от 360 до 45000 дальтон [143,147]. При этом была отмечена важная закономерность - чем более высокая концентрация гормона, тем большее его количество адсорбируется на угле.

Способность гемосорбентов адсорбировать гормоны была успешно использована для лечения медикаментозно не купируемого тиреотоксического криза с целью удаления избытка свободных T_3 и T_4 [211,225,229,270], а также тотальных T_3 и T_4 [58,72,229,342]. Данные по адсорбции свободного тироксина были получены также [173] при лечении гемосорбцией острых отравлений фосфорорганическими соединениями.

Было высказано мнение [368], что некоторые осложнения, вызванные гемодиализом, обусловлены накоплением в организме ряда гормонов. Данное предположение косвенно нашло свое подтверждение фактом снижения проявлений диализной нейромиопатии, остеопороза, миалгии, артралгии и др. у больных с хронической почечной недостаточностью после применения им гемоперфузии [199,368]. Эффект гемосорбции авторы [53,368] связывают с задержкой на сорбенте патологически высоких концентраций гормонов - гормона роста на 10% (м.м. 21500 д), инсулина на 50% (м.м. от 6000 до 12000 д), паратгормона на 30% (8500 д), общего и свободного тироксина на 15% (756 д), трийодтироксина на 12% (633 д).

Сорбционная способность гемосорбентов была также выявлена по отношению к вазоактивным гормонам: адреналину и норадре-

налину [302], дофамину [80,293], гистамину [170], серотонину [171]. Этот факт был в дальнейшем успешно использован для лечения ряда психических расстройств (шизофрении, белой горячки, хронического алкоголизма), основываясь на роли биогенных аминов в патогенезе этих заболеваний [80,82,137].

Отмеченная многими авторами [77,83,93,203,214,239,281,282,296,299,353] нестабильность гемодинамики в первые 30 минут гемосорбции также может быть связана с сорбцией вазоактивных гормонов [288,289,333].

Г.А.Рябов и соавт., 1982 [152], а также [22,166,192] обнаружили, что в стрессовых ситуациях у больных с панкреонекрозом, политравмой, перитонитом, отравлениями, ожогами гемосорбция резко снижает в циркулирующей крови концентрацию альдостерона, АКТГ, кортизона, СТГ, инсулина, T_3 , T_4 , тестостерона, АРП [212,284,301,338].

Изучение изменений, вызываемых гемосорбцией в регуляторных системах организма, проводимых в лаборатории Г.А.Рябова, 1984 [151] привело авторов к мнению, что при гемоперфузии наибольшему изменению подвергается гемодинамическая система, что, по-видимому, связано с процессами сорбции катехоламинов и других вазоактивных гормонов преимущественно в первые 60 минут операции.

Таким образом, в настоящий момент проявляется большой интерес исследователей к изменениям в регуляторных системах организма и, прежде всего, в гормональной при гемосорбции. Уже установлена прямая взаимосвязь между изменениями уровня катехоламинов в крови и гемодинамикой [124]. Между тем, роль эффекторных полипептидных гормонов РААС в процессе гемоперфузии только в последние годы начинает обращать на себя внима-

ние. Необходимость исследований в этой области объясняется важной ролью РААС, как биорегулятора активности вазопрессина, гастрина, таффина, энкефалина [44,299], а также в регуляции сердечно-сосудистой системы, водно-электролитного баланса и объема циркулирующей крови. Установлено, что полипептидные вазоконстрикторы РААС по своему молекулярному весу входят в класс "средних молекул", идентифицированных в пределах м.м. от 500—3000 дальтон и выше [95,178]. Доказано, что в процессе гемосорбции лучше всего и быстрее всего удерживаются гемосорбентами именно вещества с м.м., характерной для "средних молекул", в диапазон которых входят и полипептиды системы РАА. Следовательно, сорбционная активность гемосорбентов к полипептидам упомянутой системы достаточно высока и пренебрегать возможной адсорбцией биологически активных факторов РААС в процессе гемоперфузии недопустимо.

Подобных исследований в этом направлении в литературе нами не обнаружено, а актуальность изучения этого вопроса исключительно высока, так как позволит усовершенствовать методику и весь процесс проведения операции гемосорбции и избежать целый ряд осложнений, подстерегающих специалистов в этой области.

1.4. Нарушение гемодинамики — один из компонентов операции гемосорбции

Большинство авторов [77,83,93,203,214,239,281,282,296,299,353] при подключении гемосорбционной системы отмечает падение артериального давления в первые 30 минут операции. Гипотензия сопровождается падением сердечного выброса, общего перифе-

рического сопротивления, тахикардией, иногда брадикардией, уменьшением сердечного индекса. Эти нарушения гемодинамики протекают без достоверных изменений ОЦК [134,151,190]. Более детальное изучение [85,93,151] гемодинамических показателей выявило, что на 1-3 минутах ИМС у 93% больных независимо от патологии отмечается повышение ОПС, а потом уже его резкое падение, что сопровождается гипотонией, начиная с 5-15 минуты операции. Постепенно, к 30-60 минутам [134] происходит стабилизация гемодинамических показателей и в большинстве случаев самостоятельно. Однако, нередко при этом требуется медикаментозная (глюкокортикоиды, полиглюкин, альбумин, иногда катехоламины) их коррекция [114].

Изменения в показателях гемодинамики в самом начале операции авторы [85,107] предположительно объясняют "реакцией напряжения сосудов" при подключении аппарата экстракорпорального очищения. Однако, последующее падение давления уже связывают с "кровопусканием" в аппарат. Дальнейшие исследования нарушений гемодинамики с использованием современных методов (катетер "Swan-Ganz", термодилуционный) с обработкой данных на компьютере позволило Г.А.Рябову с соавт., 1984 [151] сделать вывод, что "... по-видимому, в генезе гемодинамических изменений наряду с искусственным увеличением емкости сосудистого русла и перераспределением кровотока определенную роль играет процесс сорбции катехоламинов и других вазоактивных гормонов на сорбенте "СН-21".

Смешанный генез нарушения гемодинамики при гемосорбции [10,23,75,81,151] убедительно подтверждается хорошо известным фактором [85,339], что при подключении гемодиализатора, объем заполнения которого находится в пределах 200-420 мл [210,307], т.е. превышает объем заполнения гемосорбционных систем (100-

200 мл) в 1,5-2,5 раза, гемодинамические нарушения встречаются только в 15-20% случаях [85,103,287] и развиваются на 30-60 минутах операции, что более вероятно связано с чрезмерным выведением из организма электролитов и жидкости [103,130,144]. Кроме того, как известно [134], при гемосорбции обычно применяются скорости перфузии крови от 60 до 150 мл/мин, т.е. в 1,5-4 раза меньше, чем при гемодиализе [148], следовательно эффект "кровопускания" в аппарат при гемоперфузии на несколько порядков меньше, чем при гемодиализе.

Такая разноречивость показателей центральной и периферической гемодинамики при подключении разных по объему и производительности экстракорпоральных систем привело исследователей к необходимости поиска других причин нарушения гемодинамики, в частности, к изучению вопроса сорбции вазоактивных гормонов на гемосорбентах [92,288].

В экспериментальных исследованиях на животных была доказана сорбция норадреналина, адреналина, допамина, серотонина, гистамина на колонках "Намосол" [289,333] и отечественных углях СЖН,СУГС [123], наблюдавшаяся особенно интенсивно в первые 20 минут гемосорбции, что совпадало с падением общего периферического сопротивления и гипотонией. На основании других экспериментальных исследований В.А.Неговским с соавт., 1982 [126] было высказано мнение, что гипотония, развивающаяся в первые 30 минут гемосорбции, возможно, связана с сорбцией из крови глюкокортикоидов в виде их транспортной формы с альбумином.

Между тем широкое клиническое внедрение метода гемосорбции при лечении различных экзо- и эндотоксикозов показало, что при гемоперфузии происходит улучшение центральной и перифери-

ческой гемодинамики [205], связанные со снижением ОПС на 25–30%, увеличением СВ на 30% и повышением объемного периферического кровотока на 86% от исходного [81]. Все эти гемодинамические изменения авторы [59,70,81] предположительно связывали со снижением регионарного (микроциркуляторного) сосудистого тонуса в результате сорбции катехоламинов, биогенных аминов, глюкокортикоидов на фоне снижения уровня общей интоксикации, выявляемой по данным исследования олигопептидов класса "средних молекул" в работах [154,170,292,362].

Оригинальное мнение о роли биогенных аминов в развитии гипотонии при гемосорбции высказал [366], объясняя этот феномен массивным выбросом в кровь больного серотонина и гистамина, травмированными при контакте с углем тромбоцитами. Однако в дальнейших работах [71,171,323] это не подтвердилось, хотя полностью этот механизм авторы [114] все же не исключают до сих пор.

В то же самое время остается совершенно неисследованным вопрос о взаимосвязи изменений гемодинамики при гемосорбции с сорбцией физиологически активных регуляторов пептидной и стероидной природы ренин–ангиотензин–альдостероновой системы, хотя факт сорбции ее некоторых компонентов (альдостерон, АРП) установлен [22,152,212,301].

В клинических условиях динамическое исследование изменений гемодинамики и вазоактивных гормонов ренин–ангиотензин–альдостероновой системы было впервые проведено в нашей лаборатории [6,216]. Было установлено, что все применяемые отечественные сорбенты (СКН,СУГС,КАУ;ИГИ,СКТ-6А) обладают выраженной адсорбционной способностью по отношению к физиологически активным соединениям ренин–ангиотензин–альдостероновой системы, особенно

к полипептиду ангиотензину, что сопровождалось развитием гипотензии на первых 10-30 минутах ПМС. Выявлено было также, что подключение гемосорбционной системы вызывает активацию РААС и особенно значительную в первые 20 минут ангиотензина, что однако сопровождалось не повышением, а наоборот понижением ОПС в первые 30 минут ПМС и гипотензией.

Оценивая возможность сорбции полипептидов РААС (А I, А II, А III), следует учитывать и другую причину уменьшения их концентрации в циркулирующей крови. Во-первых [276,370], А II - самый мощный из известных в настоящее время вазоконстрикторов. Даже в дозе 7 нг/кг/мин (в сравнении с допамином 10 мкг/кг/мин) он вызывает вазоконстрикцию в зоне микроциркуляции и таким образом повышает диастолическое давление [315]. Сейчас [272,300, 358,367] все больше получает подтверждение мнение, что так называемый фактор, угнетающий функцию миокарда, обнаруживаемый в крови больных, находящихся в критическом состоянии, определяемый по молекулярной массе в диапазоне 500-1500 дальтон, а по химической природе - полипептид является, по всей вероятности [44, 324], осколком AI, AII, AIII или вазопрессина, брадикинина. При нарушении физиологического каскада превращений упомянутых гормональных систем в циркулирующей крови происходит накопление как продуктов незавершенного их синтеза, так и их деградации. Последние усиливаются еще и тем, что несущих в себе вазоактивные свойства полипептиды почки реабсорбируют все без исключения [324].

Таким образом, по данным литературы, посвященной изучению гемодинамики при гемосорбции, видно, что генез этих изменений не однозначен и не может быть объяснен только изменениями чисто механического порядка (увеличение емкости сосудистого русла, пе-

перераспределение кровотока) и поэтому требует комплексного, одновременного и динамического исследования параметров центральной, периферической гемодинамики и уровня вазоактивных гормонов, среди которых немаловажное значение занимает РААС, ответственная не только за сердечно-сосудистую деятельность, но и за объем циркулирующей крови в организме.

I.5. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) и ее роль в поддержании гемодинамики в условиях гемосорбции

Клиническая физиология РААС

Принято считать, что система РААС имеет семь дискретных компонентов: ренин, ренин-субстрат (ангиотензиноген), ангиотензин I, превращающий фермент, ангиотензин II, ангиотензин III и альдостерон [318,330,361].

Ренин является ключевым звеном функционирования РААС и представляет собой гликопротеид класса кислых протеаз с молекулярной массой около 45000 дальтон. По принятой сейчас номенклатуре этот циркулирующий в крови ренин называется активным ренином плазмы (АРП) и образуется в юктагломерулярных клетках почечных клубочков из истинного внутрипочечного ренина (проренина) с молекулярной массой от 50000 до 160000 дальтон [243,286,351,354]. Превращение неактивного ренина в активный происходит под воздействием кислой среды или кислых протеаз [330], эфферокторов калликреин-кининовой системы [249], простогландинов [250,295] при активации фибринолитической системы [349].

Стимулом для секреции ренина служит уменьшение перфузион-

ного давления в системе почечной артерии [22I]. В связи с этим, на механизм секреции ренина большое влияние оказывает симпатическая нервная система [249] и другие факторы, изменяющие перфузию в почечных артериях [25I, 303].

Многочисленность факторов, принимающих участие в активации и механизме секреции ренина [25], приводят к тому, что опосредованно многие лекарственные средства могут способствовать изменению концентрации АРП (рис. I).

Метаболизм ренина в значительной степени зависит от его экстракции (до 30%) из крови печенью [22I, 249, 25I], а при нарушении ее функциональной активности происходит резкое увеличение концентрации АРП [249]. Поступающий в общий кровоток ренин метаболизируется в плазме специфическими ферментными системами; период его полураспада составляет от 20-60 до 160 минут [243, 350], а часть АРП выводится почками [240]. В тоже время [244] ренин не подвергается метаболизму в сосудах малого круга кровообращения, конечностей, желудочно-кишечного тракта (рис. I).

Образование ангиотензиногена (гликопротеида α_2 -глобулиновой фракции с молекулярной массой от 58000 до 110000 дальтон) осуществляется только в печени [79, 35I, 356], его синтез [240, 246, 280] стимулируется многими факторами (рис. I).

Синтез полипептида ангиотензина I (м.м. I 300 дальтон) происходит из ангиотензиногена под воздействием ренина [26I]. В свою очередь ангиотензин I в легких превращается в ангиотензин II под действием превращающего фермента [242, 243, 246]. Ангиотензин III появляется в циркулирующей крови из ангиотензина I и II под действием аминокептидаз [242, 26I]. В свою очередь [25] ангиотензин II и III являются самыми мощными стимулятора-

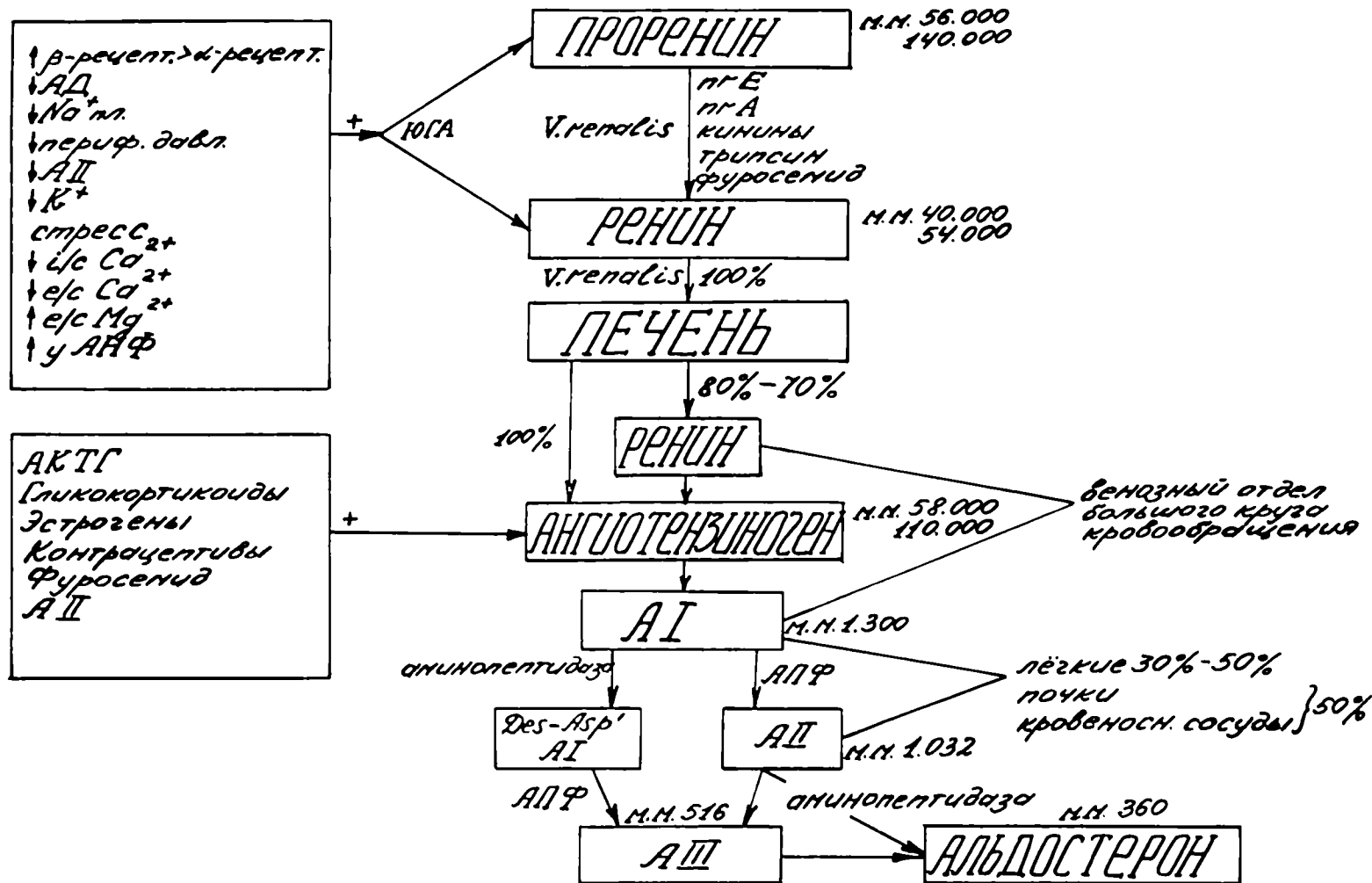


Рис. 1. Регуляция активности РААС и механизмы ее функционирования.

ми секреции альдостерона из коры надпочечников (рис. I).

Роль РААС в поддержании гемодинамики в условиях операции гемосорбции

Учитывая ту важную роль, которую играет РААС в регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы, водно-электролитного баланса, ОЦК, как в норме [219,242], так и в патологии [221, 243,361] (рис. 2), легко можно представить функциональную значимость системы.

В литературе по этому вопросу имеются лишь разрозненные единичные сообщения [143,147,301], устанавливающие только факт сорбции некоторых компонентов РААС, в частности, АРП [192], альдостерона [153]. Работ же, по исследованию возможности сорбции вазоактивных компонентов РААС — ангиотензинов I, II, III, наиболее важных с точки зрения их влияния на гемодинамику в доступной нам литературе мы не встретили. А немногочисленные работы по адсорбции некоторых компонентов РААС (АРП, альдостерона) не изучали, к сожалению, одновременных изменений гемодинамики.

В то же время, сопоставляя широко известный и хорошо установленный факт сорбции различных по своей химической природе и диапазону молекулярной массы веществ (от 300 до 100000 дальтон и более) [142,166,178] с аналогичными характеристиками компонентов РААС (табл. 2) можно легко представить, что факторы РААС входят в ту же самую группу веществ, сорбция которых уже давно не вызывает сомнения.

При операции гемосорбции существуют все предпосылки для активации РААС. Как показали исследования [65,113,132], подклю-

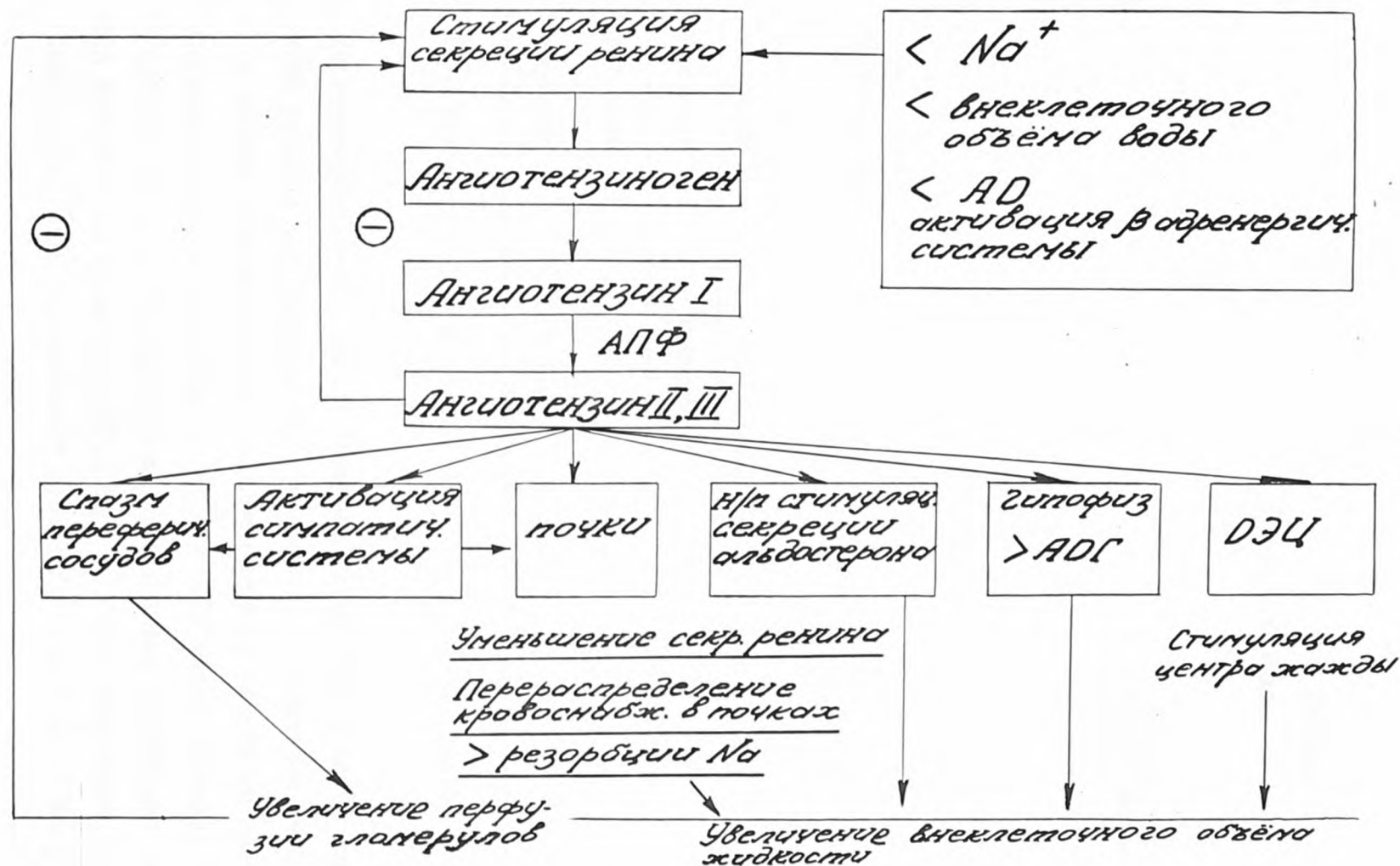


Рис. 2. Физиологические эффекты активации РААС и механизмы саморегуляции ее активности.

Таблица 2

Химическая природа и молекулярная
масса компонентов РААС

Компоненты РААС	Химическая природа	Молекулярная масса в даль- тонах
Проренин ^{х)}	гликопротеид класса кислых протеаз	50000-160000
АРП ^{х)}	гликопротеид класса кислых протеаз	45000
Ангиотензиноген	гликопротеид α 2-глобулиновой фракции	58000-110000
Ангиотензин I	полипептид	1300
Ангиотензин II	полипептид	1032
Ангиотензин III	полипептид	516
Альдостерон	стероид	360

х) - полная структура проренина и АРП не расшифрована.

чение гемосорбционной системы вызывает увеличение скорости сосу-
дистого русла и перераспределение кровотока в организме, что яв-
ляется мощным первоначальным стимулом секреции ренина из клеток
экстагломерулярного аппарата. В течение 5-15 минут операции в
зависимости от скорости кровотока через колонку происходит пер-
фузия 500-2000 мл крови [40, 213, 239]. Из работ Маргулиса М.С.
и соавт., 1982 [118], Лазовской А.Я. и Лидица Р.И., 1982 [95]
известно, что именно в этот период наблюдается максимальная

сорбция "средних молекул" класса поли- и олигопептидов (м.м. от 1000 до 5000 дальтон), их концентрация в плазме уменьшается на 61-67%, кислых протеаз, трипсина, катепсина Д в среднем на 50%, белков α -глобулиновой фракции и альдостерона на 30% [16,32,84,132]. Сопоставляя эти данные с табл. 2 видно, что на этом же этапе должна происходить также и активная сорбция всех компонентов РААС. Следовательно, через 15-20 минут гемосорбции следует ожидать сорбцию вазоактивных регуляторов РААС, содержащихся в 30-45% ОЦК. Такой дефицит регуляторов РААС в плазме может сохраняться до 60 минут гемосорбции, если принимать во внимание данные по сорбции "средних молекул", кислых протеаз и т.д. Учитывая, что скорость секреции и период полураспада ангиотензина II, самого мощного из известных в настоящее время биологических вазоконстрикторов артериол [243,313] по разным авторам [25,243,361] составляет около 10 минут, то можно себе представить, что именно в первые 30 минут гемоперфузии и будут наблюдаться изменения в системе гемодинамики, особенно в ее микроциркуляторном звене. Данное теоретическое предположение полностью подтверждается многочисленными клиническими наблюдениями [2,3,27,31,38,45,59,70,77,81,146,335,362].

Сорбция основных эффикторов РААС полипептидной природы не может не влиять и на саму каскадность превращений в этой системе. Как видно из рис. 2, ангиотензин II, помимо своих основных вазоконстрикторных и альдостеронстимулирующих эффиктов обладает и способностью к ретроингибированию секреции ренина. Следовательно, при гемосорбции на всем ее протяжении должна определяться постепенно возрастающая концентрация АРП.

Альдостеронстимулирующий эффикт А II осуществляется медленнее: повышение уровня альдостерона происходит с отставанием

от пика максимальной концентрации А II на 30—40 минут, так как скорость синтеза и период полураспада альдостерона равняется 60 минутам [244,246,304,315] .

Однако влияние гемосорбции на гемодинамику проявляется не только опосредованно через РААС, но и путем частичного захвата сорбентом катехоламинов [123,292] и простагландинов [134,230] , принимающих участие в стимулировании синтеза предыдущих [249,363] .

Кроме того, сорбция активированными углями антидиуретического гормона (является полипептидом по своей природе с м.м. 1500 дальтон) [221,283] и уменьшение стимулирующего воздействия на его секрецию А II может способствовать снижению ОЦК и соответственно воздействовать на гемодинамику.

Таким образом, гемосорбция, оказывая влияние на функциональные механизмы РААС и ее взаимосвязь с другими регулируемыми системами, воздействует прежде всего на гемодинамическую систему.

В изученной литературе нам не встретились целенаправленные исследования взаимообусловленности гормональных и гемодинамических сдвигов, вызванных изменениями содержания компонентов РААС при операции гемосорбции.

В настоящее время, когда метод гемосорбции все шире и шире распространяется на все области клинической медицины, исследования в этом направлении приобретают исключительно важное теоретическое и практическое значение и являются актуальными.

I.6. Гемореологические изменения при операции гемосорбции

Гематологические изменения при операции гемосорбции

Гемосовместимость сорбентов до сих пор является основной проблемой клинической гемосорбции [134,346] .

По заявлению Schreiner 1978 [339] , именно неустойчивость клеточного состава крови во время гемоперфузии помешала его группе применить метод в клинике, хотя эксперименты на животных были проведены ими еще в 1952 году. В литературе по клиническому применению гемосорбции [9,30,36,43,52,215] практически во всех работах обсуждаются различные аспекты гемосовместимости. Это касается особенно тех случаев, где применялись новые типы гемосорбентов [36,49,73,134,188,215] .

Влияние гемосорбции на уровень тромбоцитов и их функциональную активность. Ранние работы Ятцидиса, Чанга, Лопухина К.М. [104,234,372] и последующие исследования выявили, что при гемокарбоперфузии происходит уменьшение числа тромбоцитов в периферической крови больных на 50-70% от исходного уровня. Такое падение уровня тромбоцитов в процессе гемосорбции привело исследователей к необходимости поиска возможностей повышения гемосовместимости сорбентов. При этом хорошие результаты были получены при покрытии их различными полимерными пленками: удалось уменьшить степень тромбоцитопении до 10-15% [214] , но вместе с тем происходило снижение сорбционной емкости сорбентов в отношении многих метаболитов [215,366] .

Оптимальными по гемосовместимости и сохраненной при этом высокой сорбционной способностью к различным метаболитам, следу-

ет признать полимерные сферические сорбенты, которые были синтезированы и доведены до клинического применения в СССР [132, 175].

Дальнейшее широкое клиническое применение в терапии различных видов экзо- и эндотоксикозов сорбентов типа СКН и СУТС [58, 85, 91, 96, 134, 157, 180, 181, 230, 274] показало, что степень уменьшения тромбоцитов при 2-3-часовой гемосорбции с использованием одной-двух колонок находится в пределах 10-35%, то есть приближается к таковой при использовании одноразовых зарубежных колонок, содержащих покрытый, инкапсулированный сорбент [96, 238, 355].

Последующий интерес исследователей был направлен на изучение изменений функциональной активности тромбоцитов больных, подвергнутых операции гемосорбции. При этом, было установлено, что гемоперфузия вызывает снижение их способности к адгезии и агрегации [27, 107, 182, 357].

Влияние гемосорбции на уровень эритроцитов и их функциональную активность. В работах [96, 238, 355, 357] установлено, что гемосорбция, независимо от типа применяемого сорбента, практически не вызывает изменений в концентрации эритроцитов: их уменьшение составляло не более 3-5% от исходного уровня.

Изучение функциональной активности эритроцитов после гемосорбции показало, что происходит увеличение дзета потенциала [141, 180, 369]; нормализация осмотической и кислотной резистентности [139], увеличение содержания 2,3 ДФГ [135] и их электроподвижности [27] на 15-20%.

Влияние гемосорбции на уровень лейкоцитов и их функциональную активность. При исследовании уровня лейкоцитов, рядом

авторов [165,186,187,188,335] было обнаружено сразу после 1,5-часовой гемосорбции снижение числа лейкоцитов на 15-70% от исходного их количества, а спустя 5-6 часов после операции, наоборот, увеличение их числа на 50-110% от исходного уровня. Однако, наблюдения А.А.Дмитриева, 1984 [55], при 2-4-часовой гемосорбции на 1-2 колонках обнаружили стойкое увеличение числа лейкоцитов на 15-39% от исходного значения.

При изучении функциональной активности лейкоцитов большинство авторов [20,26,78,85,88,92,142,165,186,187,188,201,246,361], отмечает исчезновение токсической зернистости лейкоцитов, снижение числа лейкоцитов в стадии цитолиза и лейкоцитарного индекса интоксикации с увеличением фагоцитарной емкости периферической крови. Такие изменения в лейкоцитарной формуле авторы считают адекватным тестом для оценки снижения уровня эндотоксикоза при операции гемосорбции.

В целом, в настоящее время существует единое мнение в отношении количественных и качественных изменений состава форменных элементов крови после операции гемосорбции:

1. Снижается количество тромбоцитов с уменьшением их адгезивных и агрегационных свойств;

2. Наблюдается незначительное снижение уровня эритроцитов с увеличением их способности к электрораспору, деформируемости и транспорту кислорода;

3. В большинстве случаев отмечается увеличение количества лейкоцитов, хотя единого мнения нет, что, по всей видимости, обусловлено дискретностью взятия проб крови для исследования. В тоже время, изменения функциональной активности лейкоцитов односторонне направлены и, в сумме своих значений, указывают на снижение уровня эндотоксикоза.

Все вышеперечисленные изменения в клеточном составе крови не могут не оказывать влияние на ее реологические свойства [163,167]. Это прежде всего связано с количественными и качественными изменениями эритроцитов и тромбоцитов.

Реологические изменения при операции гемосорбции

Работы Г.А.Рябова и соавт., 1983 [155], Н.Е.Повстаного и соавт., 1983 [141], Н.Т.Терехова и соавт., 1983 [181], А.А.Дмитриева, 1985 [55] показали, что наряду с детоксикационным воздействием, основным назначением гемосорбции имеет место также улучшение реологии крови. Последнее в значительной степени способствует улучшению и восстановлению кровотока в бассейне микроциркуляции [125,156,207]. Было высказано мнение, что это обусловлено улучшением функциональных и биохимических свойств эритроцитов, а также их физических характеристик и являются результатом непосредственного воздействия гемосорбции. Предполагается, что положительный эффект наиболее вероятно обусловлен удалением с мембран эритроцитов, связанных с ними, и адсорбированных на их поверхности высокомолекулярных белков, а также и пептидных токсинов класса "средних молекул" [179,180,181].

Исследования [226] показали, что одна из важнейших функций эритроцитов это их способность к деформируемости, что позволяет им легко проникнуть через артериоловеноулярный отдел сосудистого русла [41,162,163,197,285].

Наиболее полное представление о морфологии мембран эритроцитов, а следовательно их деформируемости, дает исследование красных кровяных клеток крови в растровом электронном микроскопе [226]. По данным Chang, 1972 [234], исследование на

растровом электронном микроскопе периферической крови и контактной поверхности сорбента при искусственном кровообращении является единственным способом, позволяющим понять механизм гематологических изменений при экстракорпоральной перфузии крови.

Исключительное значение эти исследования приобретают в условиях гемосорбции с целью изучения состояния морфологии клеток периферической крови и поверхности гранул сорбента на всех этапах гемокарбоперфузии.

Работами ряда авторов [10,15,45,99,158] установлено, что у больных с различными видами токсикозов резко нарушается морфология мембран эритроцитов с их превращением в эхиноциты, стоматоциты, акантоциты и кодациты.

Исследования фибриногена и его дериватов, активности антитромбина III, проагрегатной активности плазменных белков и вязкости крови показали, что гемоперфузия приводит также к заметному улучшению реологических свойств крови за счет снижения на 15-25% уровня фибриногена, на 20-25% вязкости крови и исчезновения из циркулирующей крови дериватов фибриногена; одновременно в 2-3 раза понижается проагрегатная активность плазменных белков и до 90% увеличивается активность антитромбина III [27,38,58,62,85,179,182,206].

Из вышеизложенного следует, что проблема гемореологических изменений при гемосорбции привлекает пристальное внимание ученых и является в настоящий момент особенно актуальной.

Исключительное внимание исследователей привлекает изучение морфологии и функций эритроцитов, особенно их способность к деформируемости [68]. Сканирующий электронный микроскоп, по

нению Chang , 1972 [234], позволяет также изучить микро-структуру поверхности гемосорбента, наличие фиксированной пыли и, что самое главное, дает точную информацию о механизме контакта поверхности гемосорбента с клеточными элементами крови.

В литературе, однако, нет исследований о взаимосвязи гемореологических, гемодинамических и гормональных изменений при гемосорбции. Между тем, из работ Hardaway , 1967 [285], Г.М.Соловьева и Г.Г.Радзивила, 1973 [167] известно, что в развитии нарушений в бассейне микроциркуляции участвует три основных фактора: гемодинамический, гемореологический и гормональный. Следовательно, проведение комплексных исследований с целью изучения влияния гемосорбции на эти системы в настоящий момент диктуется назревшей клинической необходимостью.

1.7. Заключение по обзору литературы

Анализ приведенной литературы по проблеме воздействия гемосорбции на гемодинамическую, гемореологическую и ренин-ангиотензин-альдостероновую системы выявил ряд неясных для науки факторов и их взаимосвязи.

До сих пор нет единого мнения о механизмах развития гипотензии на начальном этапе гемосорбции. Ряд авторов объясняет это реакцией организма на "кровопускание в аппарат" и вызванные этим изменения в ОЦК, а также "напряжением сосудистого тонуса". Однако неудовлетворенность такой общей трактовкой побудила исследователей к более детальному изучению механизма этих нарушений.

Была выявлена взаимообусловленность гемодинамических и гормональных изменений, связанных с сорбцией катехоламинов. В

последнее время все большее внимание исследователей привлекают изменения, происходящие в других гормональных системах, и, в частности, в ренин-ангиотензин-альдостероновой системе. Это связано с тем, что РААС играет ведущую роль в регуляции сосудистого тонуса, водно-электролитного баланса и ОЦК. Однако работ, посвященных взаимосвязи изменений гемодинамики с сорбцией эффикторов РААС, практически нет. Нет также исследований по каскадности превращений в самой РААС в процессе гемосорбции.

Актуальность подобных исследований становится понятной, если учесть, что в процессе гемосорбции больных любой патологией, существуют все предпосылки для стимуляции и дальнейших превращений в ренин-ангиотензин-альдостероновой системе.

Целесообразность изучения компонентов РААС связана и с другим важным обстоятельством. К настоящему времени накоплен большой экспериментальный и клинический материал по оценке сорбционной емкости применяемых сорбентов. Наблюдения показали, что несомненно важное значение приобретают исследования по созданию экспериментальной шкалы маркеров по средним молекулам, то есть полипептидам с молекулярной массой от 500 до 15000 дальтон.

Как известно, большинство компонентов РААС являются именно полипептидами с аналогичной молекулярной массой. Следовательно, изучение изменений их концентрации несет в себе двоякую информацию. С одной стороны, позволяет клинически оценить связанные с адсорбцией их компонентов гемодинамические нарушения, а с другой — оценить эффективность самой гемосорбции, используя клиренс компонентов РААС. Эти два обстоятельства диктуют необходимость в доклиническом исследовании гемосорбентов в отношении их сорбционной емкости к физиологически активным ком-

понентам РААС.

Литературные данные последних лет по проблеме гемореологических изменений при операции гемоперфузии обширны. Но в большинстве своем затрагивают биохимические аспекты этих изменений. Наибольший интерес в настоящее время вызывают изменения различных функций эритроцитов. Однако, изучению их физико-механической функции — деформируемости, посвящены только несколько работ описательного характера. В тоже время изучение этой одной из основных функций эритроцитов позволяет глубже понять механизм гемореологических изменений и, что особенно важно, в бассейне микроциркуляции.

По данным литературы, эффективность гемосорбции большинство авторов связывают также с четким положительным ее воздействием на систему микроциркуляции. Хорошо известно, что система микроциркуляции является основным местом приложения всех регулирующих систем в организме. Следовательно, только комплексное изучение гормональной и гемодинамической систем совместно с гемореологией в сочетании с хорошо известными физико-биохимическими критериями может дать полное представление об отрицательной и положительной роли гемосорбции на гемодинамическую систему и ее основное звено — микроциркуляцию.

Из представленного в обзоре литературы материала следует, что операция гемосорбции оказывает существенное влияние на гомеостаз организма, влекущего за собой изменения в гемодинамической и гормональной системах, а также гемореологии. Причины развития этих явлений в ведущих регуляторно-адаптационных системах организма до настоящего времени не выяснены и представляют большой теоретический и практический интерес. Актуальность исследований в этом направлении не вызывает сомнения. Задача может быть реше-

на постановкой следующих вопросов:

1. Имеется ли закономерность в изменениях центральной и периферической гемодинамики в условиях гемосорбции?
2. Какова динамика превращений компонентов РААС в процессе гемосорбции?
3. Выявляется ли взаимосвязь между развивающейся в начальный период гемосорбции гипотензией и сорбцией вазоактивных компонентов РААС?
4. Влияют ли механизмы воздействия различных типов гемосорбентов на клеточные и плазменные гемореологические элементы крови?
5. Можно ли выявить взаимосвязь гемодинамических, гормональных и гемореологических изменений на всех этапах гемосорбции?
6. Возможно ли смоделировать условия, подтверждающие возможность сорбции факторов РААС в процессе гемосорбции путем разработки оптимальной шкалы маркеров?
7. Позволяет ли подобная модель дать достаточно обоснованный ответ на вопрос о наличии взаимосвязи: гемосорбент – биологически активные вещества циркулирующей крови?

Глава 2

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Решение поставленных задач требовало постановки экспериментальных исследований с наиболее распространенными гемосорбентами, производимыми в нашей стране и за рубежом для изучения их сорбционной активности по отношению к целому ряду биологически активных веществ, а также белкам с различной молекулярной массой (от 12000 до 180000 дальтон), циркулирующих в крови и ответственных за деятельность сердечно-сосудистой системы, водноэлектролитный баланс, ОЦК и другие функциональные системы организма.

Экспериментальная часть работы выполнена с использованием метода встряхивания с сорбатами, содержащими физиологически активные вещества ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), биогенные амины и белки. Экспериментально полученные данные о степени адсорбции на активированных углях биологически активных компонентов РААС в дальнейшем изучались в условиях клинического применения метода гемосорбции.

Клинические исследования проводили на больных длительно страдающих эксудативными формами псориаза, но соматически относительно здоровых людях с ненарушенными функциями жизненно важных органов и систем. Эти больные в программе наших исследований составили группу сравнения. К показателям группы сравнения относили результаты, полученные у больных с экзо- и эндотоксикозами различной этиологии, лечившихся методом гемосорбции. У всех больных в процессе гемосорбции изучали состояние гемодинамики, динамику компонентов РААС, реологию крови, суммарную токсичность крови.

2.1. Экспериментальная часть. Обоснование и методика проведения экспериментов

Эксперименты преследовали цель выяснить степень адсорбционного средства отечественных и зарубежных гемосорбентов к физиологически активным эффекторам ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатической системам: адреналину, норадреналину, гистамину, серотонину и допамину. Следовало выяснить возможную сопричастность гемосорбентов к ряду осложнений, имеющих место в процессе гемосорбции. Экспериментальные исследования были также направлены на решение вопроса о более рациональном подборе и использовании гемосорбентов для каждой нозологической группы интоксикаций и профилактики возможных гемодинамических нарушений.

Была создана специальная шкала маркеров по полипептидному классу веществ наиболее близко отражающих клиническую картину эндогенной интоксикации "средними молекулами" с м.м. от 500 до 12000 дальтон. В качестве таких маркеров использовали ангиотензин I, ангиотензин II, ангиотензин III, адипурекрин, инсулин, а также стероид - альдостерон и биогенные амины - адреналин, норадреналин, гистамин, серотонин и допамин. В виду отсутствия стандарта ренина в качестве молекулярного ему эквивалента использовали человеческий альбумин и γ -глобулин (табл. 3).

Изучалась сорбционная емкость наиболее широко применяемых отечественных и зарубежных гемосорбентов следующих марок: СЭИ-21, СНК-1К, СКН-90, СУТС-120, КАУ-60 и зарубежных "Norit A" и торфяной уголь из колонки "Adsorba 300С" (в дальнейшем для удобства изложения материала этот уголь будет обозначаться по названию колонки его содержащей).

Таблица 3

Химическая природа и молекулярная масса веществ
использованных для изучения сорбционной емкости
гемосорбентов

Сорбат	Химическая природа	Молекулярная масса в даль- тонах
Допамин		150
Гистамин		111
Норадреналин	Биогенные амины	165
Адреналин		179
Серотонин		172
Альдостерон	Стероид	360
Ангиотензин I		1200
Ангиотензин II	Полипептиды	1032
Ангиотензин III		516
Адиурекрин		1500
Инсулин		6000-12000
Альбумин	Белки	40000-60000
γ -глобулин		180000

Принцип метода заключался в следующем. В ряд пробирок размещали растворы исследуемых веществ (сорбаты) в возрастающей концентрации, придерживаясь при этом возможных колебаний их концентраций в организме.

Для биогенных аминов ряд концентраций был следующим: 25,

50,125,250,500,1000 нг/мл; для альдостерона – 50,250,500,1000,1500 пг/мл; для полипептидов и белков были выбраны концентрации 5,10,50,100,200 мкг/мл. Для полипептидов и белков выбор данных концентраций был обусловлен разрешающей способностью спектрофотометрического метода, используемого для их определения. В качестве растворителя во всех опытах применялся 0,9% раствор хлористого натрия одной серии.

В каждую пробирку с соответствующей концентрацией исследуемого сорбата добавляли по 10 мг испытуемого гемосорбента и встряхивали с частотой 8 качаний в 1 минуту в течение часа при температуре 37°C на водяном встряхивателе фирмы "American optimal".

По истечении этого времени надосадочную жидкость отфильтровывали через микропористую мембрану с размером пор 0,45 микрон фирмы "Amicon" и снова определяли концентрацию сорбата [13].

Определение исходных и последующих концентраций по ходу эксперимента проводили для адреналина по методике Anton H. и соавт., 1962 [217], гистамина по методике Shore T.A. и соавт., 1959 [345], норадреналина, серотонина и дофамина по методу Schellenberger M.K. и Gordon J. 1971 [337] с использованием спектрофлуориметра РЛМ ЦМН № 2. Альдостерон исследовали радиоиммунологическим методом, используя набор фирмы "New England Nuclear" согласно прилагаемой инструкции; концентрации AI, AII, AIII, инсулина, адиурекрина, альбумина и γ -глобулина спектрофотометрическим методом на спектрофотометре "Specord" при длине волны 280 нм.

Для определения кинетики поглощения вещества из раствора в течение 1-го часа делали забор проб через 5,15,30,45,60 минут

и определяли в них остаточную концентрацию. Контролем во всех исследованиях служил 0,9% раствор хлористого натрия, встряхиваемого с 10 мг испытуемого гемосорбента.

2.2. Клиническая часть. Группа сравнения

В данную группу вошло 10 больных с эксудативным псориазом, которые составили группу сравнения, I-ую группу. У этой категории больных были проведены 24 операции гемосорбции (табл. 4).

Таблица 4

Больные псориазом. Распределение по полу, возрасту, длительности заболевания и количеству произведенных гемосорбций на одного пациента

Количество больных	Пол		Возраст			Длительность заболевания			Гемосорбции на I-го 6-го		
	Ж	М	18-30	30-40	40-60	до 5	5-10	10-20	I	2	3
10	7	3	2	7	1	1	7	2	2	2	6

Выбор данной группы больных в качестве своеобразного контроля был обусловлен следующими соображениями. Отсутствием данных по одновременному исследованию гормональных, гемодинамических и гемореологических изменений у больных в процессе гемосорбции. В этой связи возникла необходимость в изучении этих данных у такой категории больных, у которых исходные значения большинства изучаемых параметров были бы в пределах нормальных или близких к ним границам.

Больные, исключительно с кожной формой псориаза являются такими, соматически относительно здоровыми людьми со стабильной гемодинамикой и без грубых нарушений гомеостаза, для которых гемосорбция оказалась эффективным методом лечения.

С целью обеспечения и поддержания состояния нормоволемии у данной категории больных им в процессе подготовки к гемосорбции проводили регидратационную терапию, чтобы значения гематокрита не превышали 40%. Осуществляли ежедневно в течение 3-5 дней внутривенное введение низкомолекулярных декстранов, солевых растворов и растворов 10% глюкозы с инсулином и калием. За 2 недели до операции больным отменяли всю проводимую до этого специфическую терапию, которую не возобновляли ни в период сеансов гемосорбции, ни в последующем. Повторные операции проводились через двое-трое суток.

2.3. Больные с экзо- и эндотоксикозами

Всего обследовано 55 больных, у которых было проведено 126 гемосорбций (табл. 5).

Больные лечились в Латвийском республиканском центре реанимации и интенсивной терапии.

У всех больных с лептоспирозом, синдромом раздавливания, генерализованным сепсисом, инфекционным гепатитом и 3 больных с экзогенными отравлениями тяжесть состояния обуславливалась развитием гепаторенального синдрома с различной степенью поражения печени, почек. Это проявлялось в виде гипербилирубинемии, гиподиспротеинемии, гиперферментемии, различной тяжести метаболического ацидоза, дисэлектролитемии, увеличения уровня

Таблица 5

Диагноз, возраст, пол, длительность заболевания и количество операций на одного больного

Диагноз	Количество больных	П о л		Возраст		Длительность заболевания в днях				Количество ПМС			
		Ж	М	15-35	35-50	1-2	2-4	4-7	7-10	1	2	3	4
Экзогенные отравления	9	1	8	4	5	3	6	-	-	2	5	1	-
Лептоспироз иктерогеморрагический	22	9	13	7	15	-	7	12	3	13	8	5	3
Синдром раздвояния	12	-	12	8	4	2	7	2	1	7	4	2	1
Генерализованный сепсис	7	4	3	5	2	-	5	2	-	-	3	4	-
Инфекционный гепатит	5	2	3	4	1	-	4	1	-	2	3	2	-

креатинина, мочевины, олигоанурии, ДЖ синдрома, анемии, лейкоцидоза со сдвигом формулы влево, токсическим миокардитом. У 6 больных с экзогенными отравлениями (барбитураты, гетероциклические производные пиридина - ноксирон; бензодиазепина - диазепан; нитроглицерин) имел место токсический гепатит без поражения экскреторной функции почек, а в остальном же, нарушения гомеостаза повторяли картину, характерную для всей группы больных.

Обобщающим признаком тяжести интоксикации во 2-й группе больных было резкое возрастание степени суммарной токсичности

плазмы, установленной по времени выживаемости в ней парameций и уровню средних молекул.

Состояние токсемии у подавляющего большинства больных выражалось в нарушении сознания. Так кома I-й степени (для оценки глубины комы использовалась классификация Амапо и соавт., 1978 [212]) была у 32 больных, II-й - у 10, III-й - у 8 и 4а - у 5 больных.

2.4. Методы доступа к сосудам больного

Доступ к сосудам больного осуществлялся в каждом случае дифференцировано.

У больных с тяжелой степенью нарушений функции печени и почек, сопровождающейся выраженным геморрагическим синдромом и опасностью кровотечения, накладывался артерио-венозный шунт по Скрибнеру на одном из предплечьев.

Катетеризация сосудов по Селдингеру с использованием стандартных катетеров отечественного производства проводилась тем больным, которым предполагалось проведение I-3 гемосорбций. Кроме этого, катетеризация применялась также у тех пациентов, у которых состояние свертывающей системы позволяло проводить пункцию магистральных сосудов без опасности развития последующих обширных гематом на фоне гепаринизации организма в процессе гемосорбции.

Для исключения присасывающего эффекта катетера к стенке сосуда мы модифицировали катетер путем нанесения одного-двух перфорационных отверстия на внутрисосудистом конце катетера. Катетер с просветом 2,4 мм позволял производить забор и возврат

крови со скоростью 150 и более мл/мин при вено-венозном пути подключения экстракорпоральной системы.

В подавляющем большинстве случаев использовался вено-венозный путь. В отдельных случаях катетеризировали артерию (чаще всего бедренную).

2.5. Аппаратура и методика проведения операции гемосорбции

Использовались стандартные колонки ВНИИТ объемом 250 см³, видоизмененные стандартные магистрали для гемодиализа (система магистралей была адаптирована для возможности забора крови как до, так и после колонки) и роликовый насос фирмы "Dasco" и "Velko". Стерилизация аппаратуры производилась дезинфицирующими растворами рокала, формалина, хлоргексидина по прилагаемой инструкции.

Подготовленный массообменник, колонка со стерильным активированным углем типа СКН, МАУ, СУГС (поступают в стерильном виде во флаконах емкостью 400 см³) подвергался вместе со стерильной системой магистралей предварительной отливке 5 литрами стерильного физиологического раствора хлористого натрия на сток. Перед подключением системы к больному в течение 5 минут осуществляли рециркуляцию по замкнутому циклу, используя 0,9% раствор хлористого натрия 500 мл, содержащего 10000 ед гепарина.

Кровоток направляли через колонку антигравитационно, снизу вверх со скоростью перфузии 80-120 мл/мин. Длительность работы одного массообменника составляла 120-180 минут. На всю операцию использовали 2-3 колонки в зависимости от тяжести состояния

больного. Кровь из отработанных колонок возвращали больному.

Глубину гепаринизации больного доводили до показателя времени свертывания крови по Ли Уайту не менее 35 минут и поддерживали в этих границах в период всей гемосорбции.

Оптимальным уровнем гепаринизации в течение первых 120 минут гемосорбции мы считаем разницу в показателях времени свертывания крови до и после колонки не менее 10 минут, при сохранении времени свертывания после колонки не ниже 15 минут. В зависимости от этих данных гепарин вводился дифференцированно больному и в колонку: только в колонку, только больному. На 3-ем часу операции обычно наступало постепенное сравнение показателей времени свертывания до и после колонки.

Данная методика гепаринизации, помимо снижения необходимой дозы гепарина до $2,5-3,5$ мл ($0,24 \pm 0,04$ мг/кг/час) за 5-6 часов гемосорбции и отказа от послеоперационного введения протамин-сульфата, позволила также косвенно судить о сорбционной емкости гемосорбента по белкам с м.м. до 16000 дальтон (м.м. гепарина).

2.6. Медикаментозное обеспечение операции гемосорбции

Больные обеих групп за 10-15 минут до операции получали в/в 2% промедол 1 мл + 2 мл 1%-го димедрола.

Явления гиповолемии при отсутствии картины почечной недостаточности корректировали введением альбумина, нативной плазмы, 10 и 25% раствором глюкозы и, при необходимости, растворами, содержащими электролиты.

Психомоторное возбуждение купировали седуксеном, оксибу-

тиратом натрия, небольшими дозами барбитуратов. При ознобах вводили 33% спирт, хлористый кальций, тавегил, 4% амидопирин, 50% анальгин, в исключительных случаях гидрокортизон, преднизолон и повторно промедол.

В случаях нарушения сердечно-сосудистой деятельности применяли сердечные гликозиды, атропин, антиаритмические средства.

Всем больным 2-й группы ингалировали кислород через носовой катетер, а при явлениях дыхательной недостаточности проводилась искусственная вентиляция легких.

При развитии гемодинамических нарушений осуществляли дифференцированную коррекцию. Если причиной гипотензии являлась дегидратация (ЦВД ниже 40 мм водного столба, гематокрит выше 45%), то проводилась регидратация больных в зависимости от причины гиповолемии. При этом в состав вводимой жидкости обязательно включали белковые препараты (альбумин, плазма), а также декстраны.

В тех случаях, когда нарушения гемодинамики и развитие гипотензии не удавалось купировать вышеуказанными мероприятиями, в терапию включали глюкокортикоиды, допамин, ангиотензин-амид.

При исходно выраженной анемии (гемоглобин ниже 7 г%) ее компенсацию проводили свежей цитатной или гепаринизированной кровью и эритроцитарной массой.

При противопоказаниях к введению жидкости (гипергидратация, олигоанурия, сердечно-сосудистая недостаточность 2-3 степени) коррекцию гипотензии пытались осуществлять введением допамина, глюкокортикоидов, ангиотензинамида, эфедрина.

2.7. Методы физиологических и лабораторных исследований

Для исследования показателей центральной и периферической гемодинамики использовали тетраполярный метод интегральной реографии по М.И.Тищенко, 1971 [185]. Рассчитывали систолический и минутный объем сердца, среднее систолическое давление, общее периферическое сопротивление и частоту сердечных сокращений. Определяли ЦВД на аппарате Вальдмана. Запись показателей центральной и периферической гемодинамики осуществляли одновременно с забором крови у больных на входе и выходе из колонки для исследования РААС. Концентрацию альдостерона определяли используя набор фирмы "New England Nuclear", а АРП и АІ с помощью набора фирмы "Sorin". Исследования производили за 15-20 минут до гемосорбции, в процессе операции на 5-10, 45-60, 90-120, 150-180 минутах работы каждого массообменника, а также спустя 24 часа после операции. В пробах крови рассчитывали клиренс компонентов РААС по формуле:

$$\text{Клиренс мл/мин} = \frac{C_1 - C_2}{C_1} \text{ умноженное на скорость кровотока в мл/мин}$$

C_1 - концентрация вещества до колонки;

C_2 - концентрация вещества после колонки.

Изучение показателей состояния форменных элементов крови и поверхности используемых в операции гемосорбентов проводились на сканирующем электронном микроскопе марки "ІЕМ-І00С" со сканирующей приставкой "ASID -4D" (Япония). Пробы крови брали до гемосорбции, спустя 20-30 минут от введения гепарина и после операции, до нейтрализации гепарина протаминсульфатом, если в этом

была необходимость. Структуру поверхности сорбента каждой колонки исследовали до и после ее работы. Образцы сорбента забирались из шахты колонки в шахматном порядке для каждого слоя толщиной в 1,5-2,5 см. Подготовка образцов крови и сорбента для исследования на СЭМ осуществляли по методике Clarke и Salsbury 1965 [241]. При обработке полученных результатов учитывались только данные тех больных, которым до и в процессе гемосорбции не производили переливания крови и ее форменных компонентов.

Суммарную токсичность плазмы определяли по времени выживаемости в ней парameций по методике Г.А.Пафомова, 1981 [138] и уровню средних молекул по методике Н.И.Габриэлян, 1981 [38a].

Кислотно-щелочное состояние и газы крови определяли на аппарате "Микро Аструп" фирмы "Radiometer2" (Дания). Электролиты плазмы: калий, натрий и хлор методом плазменной фотометрии. У всех больных проводили обычные клинико-биохимические исследования: общий анализ крови с определением гематокрита, тромбоцитов, фибриногена и его деривата фибриногена "В" методом осаждения сульфата алюминия, общего белка и его фракций биуретовым и тубидиметрическим методам, а также количество билирубина, мочевины, креатинина, сахара по обычно принятым методикам.

Результаты исследований подвергнуты статистической обработке на мини-ЭВМ "Искра-1256". При обработке экспериментальных и клинических данных для каждой группы вычисляли среднее, нижнее и верхнее значение, доверительный интервал, дисперсию и средне-квадратическое отклонение.

Глава 3

РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1. Исследование сорбционной емкости гемосорбентов в статическом режиме

Изучалась эффективность поглощения биологически активных соединений различной химической природы и молекулярной массы пятью отечественными и двумя зарубежными гемосорбентами. Следовало выяснить взаимосвязь между физико-химическими особенностями активированных углей, молекулярной массой и химической природой испытуемых веществ, в частности, биогенных аминов, стероидов, полипептидов и белков (табл. 6,7,8).

Полученные результаты по степени адсорбции исследуемых веществ из сорбатов в концентрациях 25, 50, 125, 250, 500 и 1000 нг/мл дают следующий ряд активности изучаемых гемосорбентов: КАУ-60 = Norit А = Adsorba СКН-1К СУГС-120 СКН-2М СКН-90. Следовательно, в диапазоне м.м. до 200 дальтон наиболее активны природные несферические гемосорбенты КАУ-60, Norit А и Adsorba как отечественного, так и зарубежного производства. Активность поглощения изучаемых гемосорбентов прямо пропорциональна концентрации вещества в растворе.

По степени адсорбции альдостерона изучаемые гемосорбенты располагаются следующим образом:

КАУ-60 СКН-1К СУГС-120 Norit А Adsorba СКН-2М СКН-90

Из представленного ряда гемосорбентов следует, что первое место по степени адсорбции альдостерона (м.м. 360 дальтон) занимает природный несферический сорбент КАУ-60, равной актив-

Таблица 6

Сорбция серотонина, гистамина, допамина,
адреналина, норадреналина на разных марках
гемосорбентов за 60 минут встряхивания

Вещество	Степень адсорбции на разных марках сорбентов в % х)						
	Norit A	Adsorba	КАУ-60	СН-1К	СН-90	СН-2М	СУГС-120
Серотонин	92	83	86	72	53	53	56
Гистамин	88	91	87	70	75	65	67
Допамин	87	85	93	81	65	77	79
Адреналин	90	91	92	85	62	75	84
Норадреналин	85	87	89	80	63	78	84
Среднее значение	88,4	87,4	89,4	77,6	63,6	69,6	74

х) - в таблице приведены средние значения для каждого вещества.

ностью практически обладают полимерные сферические гемосорбенты СН и СУГС, а также природные зарубежные сорбенты. Следует отметить, что при сорбции альдостерона также отмечается четкая зависимость между количеством адсорбированного гормона и его концентрацией в растворе. Тем не менее, испытываемые сорбенты сохраняют хорошую сорбционную активность, как при минимальных, так и при максимальных концентрациях гормона в растворе. Характерно, что поглощение альдостерона, имеющего более высокую м.м., на 16% выше, чем показатели сорбции биогенных аминов (табл. 5 и 6).

Результаты, полученные при исследовании степени поглощения веществ пептидной природы - ангиотензина I (AI); ангиотензина II

Таблица 7

Адсорбция альдостерона на разных марках
сорбентов за 60 минут шутулирования

Исследуе- мые кон- центрации альдосте- рона в мг/мл	Марка сорбента и количество адсорбированного гормона в %						
	Norit A	Adsorba	KAY-60	СКН-1К	СКН-90	СКН-2М	СУТС-120
50	97	94	97	97	74	85	94
250	95	94	99	97	83	90	97
500	97	97	98	98	83	93	97
1000	99	96	98	99	89	97	99
1500	99	96	99	99	94	97	99
Среднее значение	96,2	95,4	98,2	98	84,6	92,4	97,2

(AII), ангиотензина III (AIII), адипрекрин (ADU), а также бел-
ков - инсулина, альбумина и γ -глобулина, представлены в
табл. 8. Данные отражены в виде рядов убывания сорбционной ак-
тивности гемосорбентов по отношению к полипептидам и белкам в
концентрациях 50, 100, 150 и 200 мг/мл.

Исходя из результатов, представленных в табл. 8, гемосор-
бенты по степени своей активности к сорбатам пептидной и белко-
вой природы располагаются в ряд по убывающей:

для полипептидов - KAY-60 СКН-2М СУТС-120 СКН-1К СКН-90
Norit A Adsorba

для белков - KAY-60 СКН-2М СКН-1К СУТС-120 СКН-90
Norit A Adsorba

Таблица 8

Сорбционная активность гемосорбентов к пептидам
и белкам за 60 минут шутулирования

Вещества	Марки углей				
A I	KAY-60 Norit A	СКН-2М Adsorba	СУГС-120	СКН-1К	СКН-90
A II	KAY-60 Norit A	СКН-2М Adsorba	СУГС-120	СКН-1К	СКН-90
A III	KAY-60 Norit A	СКН-2М Adsorba	СУГС-120	СКН-1К	СКН-90
АДУ-	KAY-60 Norit A	СКН-2М Adsorba	СУГС-120	СКН-1К	СКН-90
Инсулин	KAY-60 Norit A	СКН-2М Adsorba	СКН-1К	СУГС-120	СКН-90
Альбумин	KAY-60	СКН-2М	СКН-1К	СУГС-120	СКН-90
у зарубежных сорбентов нет адсорбции					
γ -глобулин	KAY-60	СКН-2М	СКН-1К	СУГС-120	СКН-90
у зарубежных сорбентов нет адсорбции					

Следует подчеркнуть, что все изучаемые сорбенты обладали выраженной адсорбционной способностью по отношению к полипептидам, в то время как к белкам (за исключением м.м. 12000 д) подобную активность сохраняли только отечественные гемосорбенты. Отмечена выраженная прямо пропорциональная зависимость

степени сорбции полипептидов и белков от их концентрации в растворе: чем выше концентрация, тем больше они поглощаются активированными углями. В качестве примера приводим изотермы адсорбции испытуемых сорбатов на угле САН-1К (рис. 3).

Из рис. 3 следует, что при повышении концентрации белка в сорбате выше 50 мкг/мл резко возрастает степень его адсорбции. Наиболее ярко это выражено для γ -глобулина. При концентрации до 50 мкг/мл адсорбция γ -глобулина была в пределах 30-36%, при 100 мкг/мл - 63%, а при 200 мкг/мл - уже 78%. Однако, одновременно отмечена более низкая адсорбционная активность отечественных гемосорбентов по отношению к альбумину.

Следует подчеркнуть, что изучаемые зарубежные гемосорбенты не обладают сорбционными свойствами к белкам с молекулярной массой больше 12000 дальтон. По всей видимости, эти сорбенты были созданы преимущественно для лечения хронической почечной недостаточности и экзогенных интоксикаций, где спектр необходимых для удаления веществ регламентирован молекулярной массой до 1500 дальтон [309,310]. Следовательно, угли с хорошо развитой микропористой структурой (Norit A, Adsorba 300 C, САН-90) обладают повышенной емкостью к веществам с низкомолекулярной массой [134,277,321], что нашло свое подтверждение в наших исследованиях "in vitro". Этим объясняется, что все отечественные и наиболее широко применяемые зарубежные гемосорбенты обладают выраженной адсорбционной способностью по отношению к большинству вазоактивных веществ различной химической природы (катехоламины, биогенные амины, полипептиды).

Полученные нами экспериментальные данные по сорбции в статическом режиме вазоактивных соединений с диапазоном м.м.

дсорбированные
вещества в мкг/мл

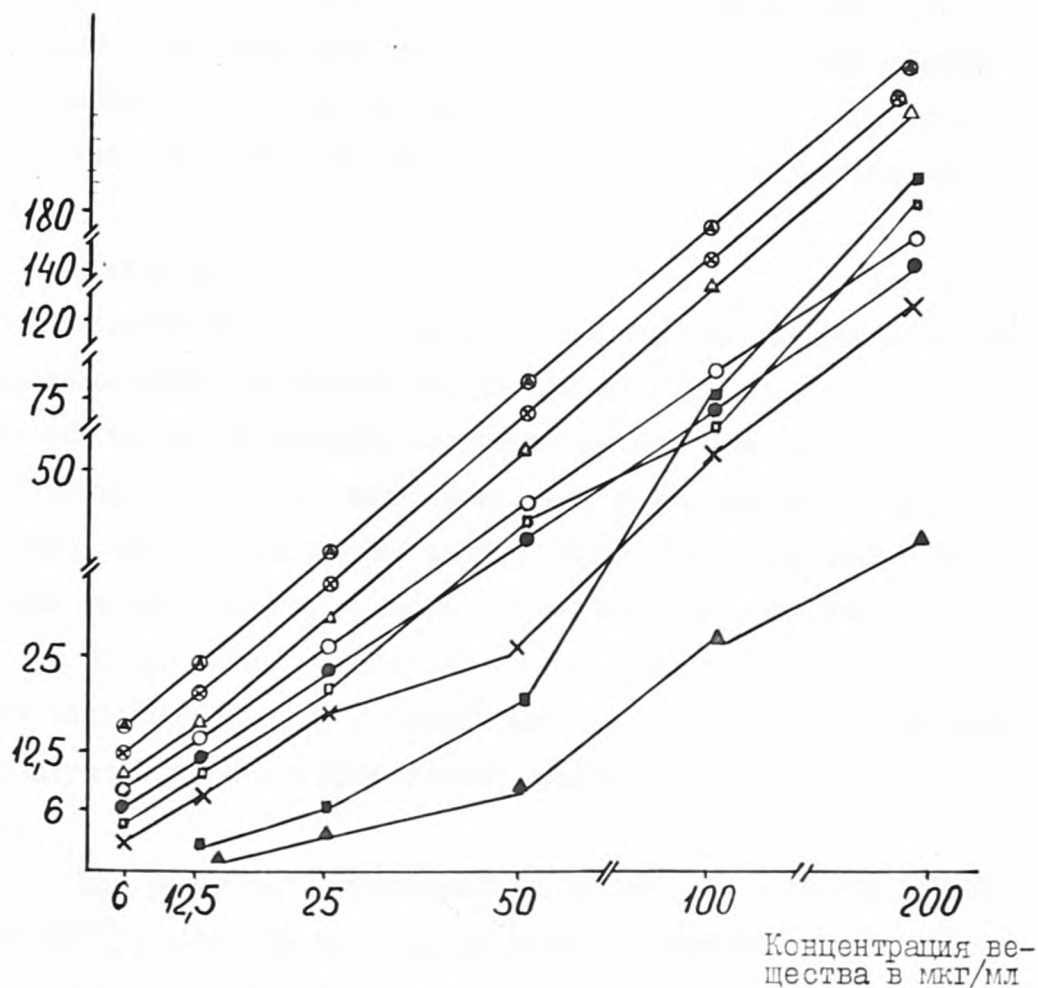


Рис.3. Изотермы адсорбции испытуемых сорбатов на гемо-
сорбенте СКН-1К.

●—● — AI, ○—○ — AII, △—△ — AIII, п---п — ADU,
○—○ — биогенные амины, ■—■ — альдостерон, X—X —
инсулин, ▲—▲ — альбумин, ■—■ — γ-глобу-
лин.

от III до 180000 дальтон могут быть оценены с различных позиций. Направление же наших исследований оценивается исключительно с клинических позиций с целью выявления сорбционной активности углей в отношении молекулярной массы и химической природы испытуемых веществ. В этой связи клиническая оценка полученных экспериментальных данных приобретает особое значение, так как позволяет сделать ряд важных для практики выводов.

Учитывая выраженную сорбционную активность отечественных гемосорбентов по отношению ко всем изучаемым вазоактивным гормонам можно предположить, что их адсорбция в процессе гемоперфузии может вызвать нарушение функций тех систем, которые контролируются этими веществами. Для прогнозирования этого эффекта необходимо помимо знания самого факта сорбции гормонов знать также концентрационную и временную зависимость.

Обнаруженная в наших исследованиях прямо пропорциональная зависимость между степенью адсорбции и концентрацией всех испытуемых гормонов дает важный прикладной материал для клиники.

При различных стрессовых ситуациях [258, 265, 272, 331, 352, 358, 367] в циркулирующей крови резко повышается уровень вазоактивных гормонов (AI, AII, AIII, альдостерона, катехоламинов, ренина и др.), что часто носит для организма приспособительный характер к внешней или внутренней агрессии. Следовательно, у этой категории больных в первую очередь можно ожидать различные нарушения, связанные с адсорбцией вазоактивных гормонов и, в первую очередь, падение артериального давления.

Исходя из механизма функционирования РААС и СНС [63, 221,

276,361,367] можно предположить, что организм будет стремиться восполнить возникший дефицит гормонов, а значит их концентрация в циркулирующей крови будет возрастать. Возникает естественный вопрос: в какой период гемосорбции могут возникнуть и как долго будет длиться гипотензия и в какой срок возможно восстановление концентрации гормонов? По всей видимости это связано с двумя факторами: со скоростью перфузии крови и сорбционной емкостью гемосорбента. В обоих случаях должна быть отмечена прямо пропорциональная зависимость.

Специфической особенностью экспериментальных исследований является создание шкалы биологически активных сорбатов, используемых нами в качестве своеобразных маркеров эндотоксикозов. До настоящего времени [64,133,134] нет абсолютно надежных маркеров естественного происхождения для области веществ с молекулярной массой от 100 до 10000 дальтон, то есть области наиболее интересной в плане "средних молекул" [218,224,322]. В связи с этим, подбор сорбатов в наших экспериментах в какой-то степени восполняет этот пробел. Хотелось бы отметить, что использование инсулина в качестве маркера по молекулярной массе от 6000 до 12000 дальтон обусловлено тем, что, как известно [100,120], в растворах при изменении pH среды молекула инсулина диссоциирует на 2 мономера полипептидного характера: цепь А-21 аминокислота и цепь В-30 аминокислот, с относительной молекулярной массой каждого мономера около 6000 дальтон. Это является важным фактором, так как подбор полипептидов до значений м.м. 1500 Д обеспечивается AI, AII, AIII и АДУ, а применение инсулина дает возможность оценивать сорбционную емкость гемосорбентов с м.м. от 6000 и до 12000 Д.

Выбор альбумина в качестве маркера был обусловлен тем,

что он является транспортной формой многих метаболитов, гормонов, ксенобиотиков и большинства токсинов [115,227], а по своей м.м. близок к различным формам активного ренина плазмы 361; γ -глобулина, как крупномолекулярного соединения, которое по своей м.м. сравнимо с неактивными формами ренина, м.м. которого составляет от 80000 до 160000 Д [79,250,354]. Кроме того, степень адсорбции γ -глобулина характеризовала активность гемосорбентов по отношению ко многим другим высокомолекулярным веществам, в том числе к иммунным факторам.

Как известно [133,134], адсорбционная способность активированных углей зависит от нескольких факторов и основными из них являются: суммарный объем микро- мезо- и макропор в см³/г, распределение пор по эффективному радиусу в А° и относительной общей рабочей поверхностью в м²/г. Исходя из этих характеристик испытываемые гемосорбенты располагаются в следующей последовательности:

по суммарному объему пор в см³/г (по паспортным и литературным данным):

СКН-1К	КАУ-60	СУГС-120	СКН-2М	СКН-90	(по зарубежным гемосорбентам данных нет);
1,44	1,29	1,2	1,12	0,6	

по эффективному радиусу пор в А°:

КАУ-60	СКН-2М	СКН-1К	СУГС-120	СКН-90	(по зарубежным гемосорбентам данных нет).
900-1000	400	-	500	300-400	

При сопоставлении этих двух рядов гемосорбентов с аналогичными рядами, составленными на основании их сорбционной активности по отношению к изучаемым нами веществам видно близкое со-

ответствие значений (табл. 9)

Таблица 9

Сорбционная активность гемосорбентов по отношению к биогенным аминам, стероидам, полипептидам и белкам

Углическая природа ве- щества и их м.м. в даль- тонах		Сорбционная активность гемосорбентов по убывающей			
Биогенные амины	от III	КАУ-60	СКН-ПК	СУТС-120	Norit A
Стероиды	до 360	Adsorba	СКН-2М	СКН-90	
Полипептиды	от 500	КАУ-60	СКН-2М	СУТС-120	СКН-ПК
	до 6000	СКН-90	Adsorba	Norit A	
Белки	от 12000	КАУ-60	СКН-2М	СУТС-120	СКН-ПК
	до 180000	СКН-90	Adsorba	Norit A	

Адсорбционная емкость гемосорбентов к веществам с диапазоном м.м. от 500 до 180000 Д зависит от соотношения двух характеристик: эффективного радиуса пор и их суммарного объема. В то же время в диапазоне веществ с м.м. до 500 Д на первое место выходит суммарный объем пор.

По всей видимости, лучшая адсорбционная емкость гемосорбента КАУ-60 по отношению ко всем сорбатам, и особенно к белкам, обусловлена тем, что этот сорбент при высокой суммарной емкости пор имеет наиболее их эффективные радиусы. По этим же характеристикам, а также по сорбционной активности ко всем испытуемым веществам, к КАУ-60 близко стоят и мало различаются между собой полимерные сферические сорбенты, за исключением

СКН-90. Из литературы известно [133,134], что совершенствование углеродных гемосорбентов состоит в создании все более макропористых структур. Однако эта тенденция имеет пределы, так как чрезмерное развитие макропористости и мезопористости может привести к снижению рабочей поверхности супер- и микропор [133,134,234] и резкому снижению прочности гранул.

3.2. Исследование сорбционной емкости гемосорбентов в динамическом режиме

Для клинических целей крайне важно оценить время и скорость поглощения адсорбентами биологически активных соединений и взаимосвязь этих показателей с концентрацией исследуемых веществ [107,134,228,374]. Это даст возможность рационально построить план гемосорбции и в ряде случаев предотвратить различные побочные последствия, вызванные сорбцией из крови больного ряда биологически активных веществ.

С этой целью было проведено изучение в динамическом режиме сорбционного потенциала к этим веществам гемосорбента СКН-ПК. Выбор этого угля был обусловлен тем, что по сорбционной емкости и эффективности сорбции он среди используемых сорбентов в статическом режиме занимает срединное положение. Результаты отражены на рис. 4.

Как видно из рис. 4, в первые 5-15 минут вещества с м.м. от 112 до 1500 Д, как в минимальных, так и в максимальных концентрациях сорбируются на 40-80%, а с м.м. от 1500 до 12000 Д на 35-45%, вещества с м.м. от 12000 до 18000 Д поглощаются за это же время только на 5-35%.

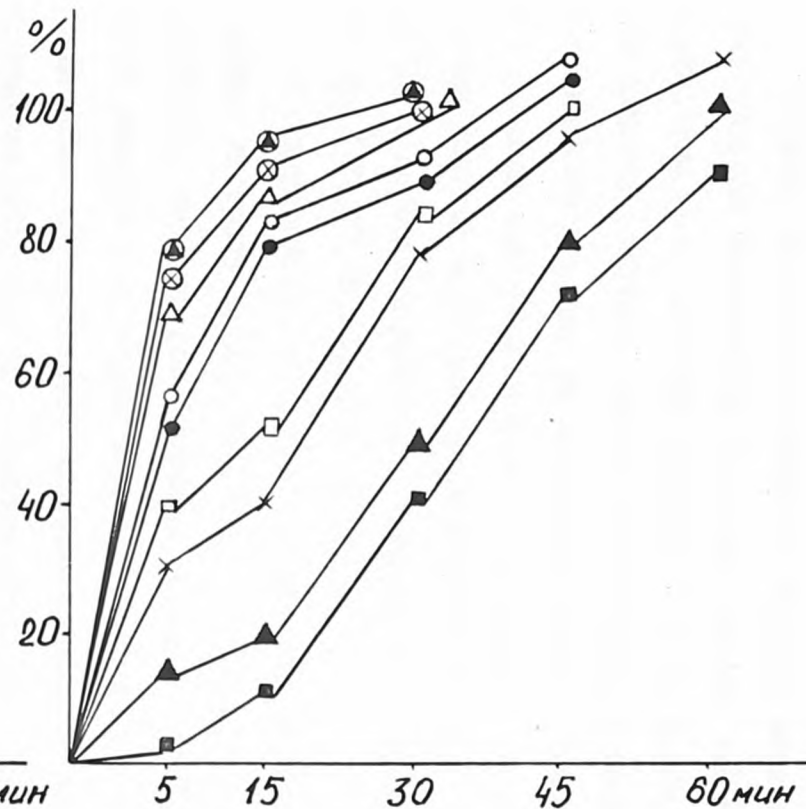
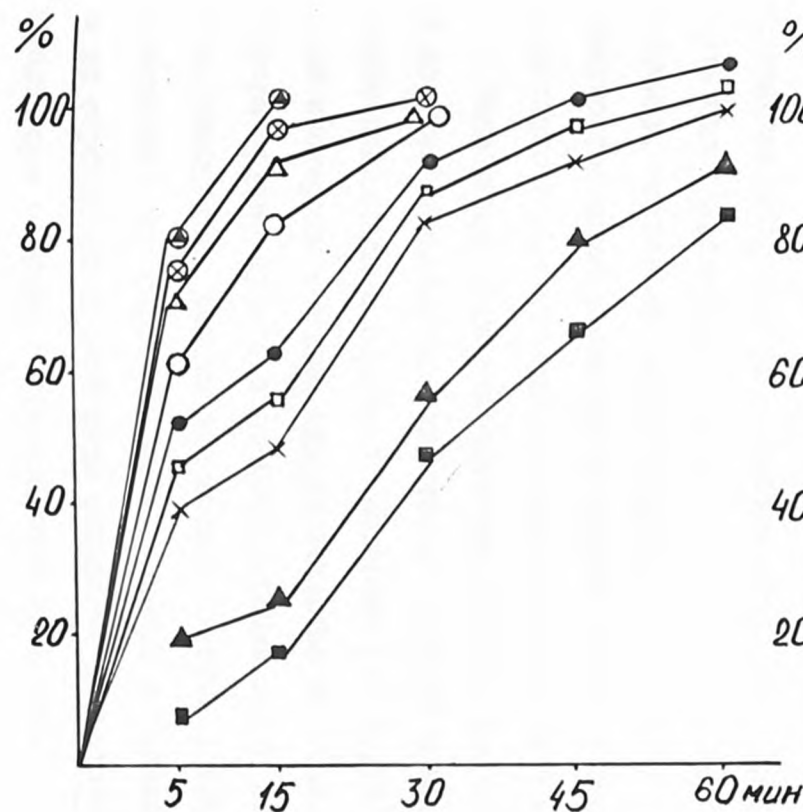


Рис. 4. Кинетика сорбции веществ различной химической природы и м.м. на гемосорбенте СКН-1К в течение 60 минут шутулирования. 1 — сорбция веществ в высоких концентрациях; 2 — сорбция веществ в малых концентрациях.
 ●—● — АІ, ○—○ — АІІ, Δ—Δ — АІІІ, □—□ — АІУ, Х—Х — инсулин, ▲—▲ — альбумин, ■—■ — γ -глобулин, ⊙—⊙ — биогенные амины, ⊗—⊗ — альдостерон.

По м.м. исследуемых веществ отмечена четкая обратно пропорциональная зависимость кинетики сорбции: чем меньше м.м. вещества, тем выше кинетика сорбции. В то же время химическая природа веществ (биоогенные амины, полипептиды, стероиды) не оказала существенного влияния на кинетику сорбции в диапазоне м.м. до 1500 Д. Наши данные полностью согласуются с результатами, полученными другими авторами, исследовании кинетики сорбции на угле СКН с сорбатами мочевины, креатинина, витамина В₁₂, инсулина и др. [37,47,48,104,133,134] .

Следовательно, исходя из наших экспериментальных данных и данных литературы [133,134,234] , становится очевидным, что сорбционная емкость гемосорбентов в значительной степени зависит от размера и пространственного строения молекулы вещества. Отсюда можно предположить, что отечественные гемосорбенты в клинических условиях на начальном этапе гемоперфузии будут обладать мало выраженной сорбционной способностью по отношению к альбумину, активному ренину плазмы, неактивному ренину плазмы и иммуноглобулинам, так как в первые 15 минут гемосорбции более активно будет происходить сорбция веществ с м.м. до 1500 Д.

Выявленная нами относительно быстрая адсорбция вазоактивных соединений различной химической природы имеет большое прикладное клиническое значение. Известно [47,48,133,134,168,228], что по изотермам сорбции одного вещества из физиологического раствора трудно судить о степени сорбции этого же вещества из крови. Между тем, нашими экспериментальными исследованиями было установлено, что сорбенты более активные по данному веществу при их сорбции из водной фазы сохраняют достаточно высокую активность при сорбции этого вещества из крови.

Таким образом, все испытываемые нами сорбенты будут обладать выраженной адсорбционной способностью по отношению к вазо- и реноактивным гормонам в крови больных. При этом она будет наиболее интенсивно выражена в первые 30 минут гемосорбции. Это значит, что различные клинические проявления от результата их сорбции будут наиболее ярко проявляться в этот период времени. Следует учитывать также и то, что эти изменения (прежде всего гемодинамические) будут зависеть от нескольких факторов: начальной скорости перфузии крови, гомеостаза, исходного уровня биологически активных соединений. Исходя из физиологии функционирования гормональных систем и данных статических и кинетических экспериментов предполагается, что эта зависимость будет как прямо, так и обратно пропорциональной. Следовательно, отсюда вытекают очень важные для клиники выводы.

Во-первых, начальная скорость перфузии крови должна быть в обратно пропорциональной зависимости от исходной концентрации вазоактивных гормонов. Это должно способствовать предотвращению нарушений в вазоактивном звене гормонального гомеостаза организма и, следовательно, стабилизации в системе гемодинамики.

Во-вторых, по всей видимости, более целесообразен вено-венозный путь подключения гемосорбционной системы, что также будет способствовать уменьшению отрицательного эффекта гемосорбции на гемодинамику. Это, как известно [79,259,351,363], объясняется тем, что наибольшее число активизирующих гормональную систему факторов находится в артериальном бассейне кровообращения.

Преимущества вено-венозного подключения усматриваются и в обеспечении максимальных условий детоксикации организма от различных токсических метаболитов, поступающих в кровоток из

тканей [119,128,312,365] . Последнее в значительной степени разгрузит также нереспираторную деятельность легких и улучшит их респираторную функцию [150,154] .

В-третьих, полученные в экспериментах данные дают нам право утверждать, что полипептиды с м.м. от 1500 до 6000-12000 Д, диапазон которых включает в себя так называемые "средние молекулы", будут также максимальной адсорбироваться в первые 30 минут гемосорбции в прямой зависимости от их исходного уровня и начальной скорости перфузии крови.

В-четвертых, учитывая, что у больных с выраженным синдромом интоксикации уже исходно имеется повышенный уровень ряда гормонов и "средних молекул" [35,160,222,224,231,269] , то можно с уверенностью предположить, что максимальная сорбционная нагрузка при гемосорбции будет приходиться на первый массообменник. В связи с этим, период его работы (сохранение на должном уровне сорбционной емкости) будет короче, чем последующих колонок. Исходя из экспериментальных данных можно предположить, что этот период будет находиться где-то в пределах 60-90 минут.

Результаты экспериментов и теоретические предпосылки [45, 75,133,134] дают нам право полагать, что гемосорбцию следует начинать с массообменника, содержащего наименее "агрессивный" уголь, обладающий умеренной сорбционной емкостью, с целью адаптации гемодинамики больного организма и его гомеостаза к условиям экстракорпорального кровообращения.

Клинический раздел

3.3. Больные сравнительной группы (псориаз)

3.3.1. Изменения гемодинамики в процессе гемосорбции

Было произведено 325 измерений показателей центральной и периферической гемодинамики на протяжении 6-часовой гемосорбции с использованием двух колонок. Результаты представлены на рис. 5. Как следует из рис. 5, до операции систолическое и диастолическое артериальное давление (АД) определялось в пределах нормы — 130/75 мм рт.ст. К 10–15 минуте подключения гемосорбционной системы было отмечено статистически недостоверное понижение систолического — 122 ($P > 0,05$) и повышение диастолического — до 80 мм рт.ст. ($P > 0,05$) АД. В последующем, к 50 минуте гемоперфузии, у большинства больных без какого-либо медикаментозного воздействия показатели АД_д возвращались к исходным значениям, АД_с при этом не изменялось. В этих пределах показатели АД оставались до конца работы 1-й колонки.

К 10-й минуте подключения 2-го массообменника отмечалась тенденция к понижению АД, как систолического, так и диастолического — до 115/66 мм рт.ст. К 50 минуте при неизменных показателях АД_с продолжалось снижение значений АД_д до 60 мм рт.ст. В последующем, к 90 минуте, при неизменных значениях АД_с, отмечалось постепенное повышение АД_д — до 68 мм рт.ст., достигающего к 180 минуте операции исходных границ — до 74 мм рт.ст. Через 24 часа значения АД_с и АД_д были в границах дооперационного уровня — 130/77 мм рт.ст.

У больных группы сравнения значения ОПС не выходили за пределы нормы, сохраняя свой исходный уровень в процессе гемо-

I-я колонка

2-я колонка

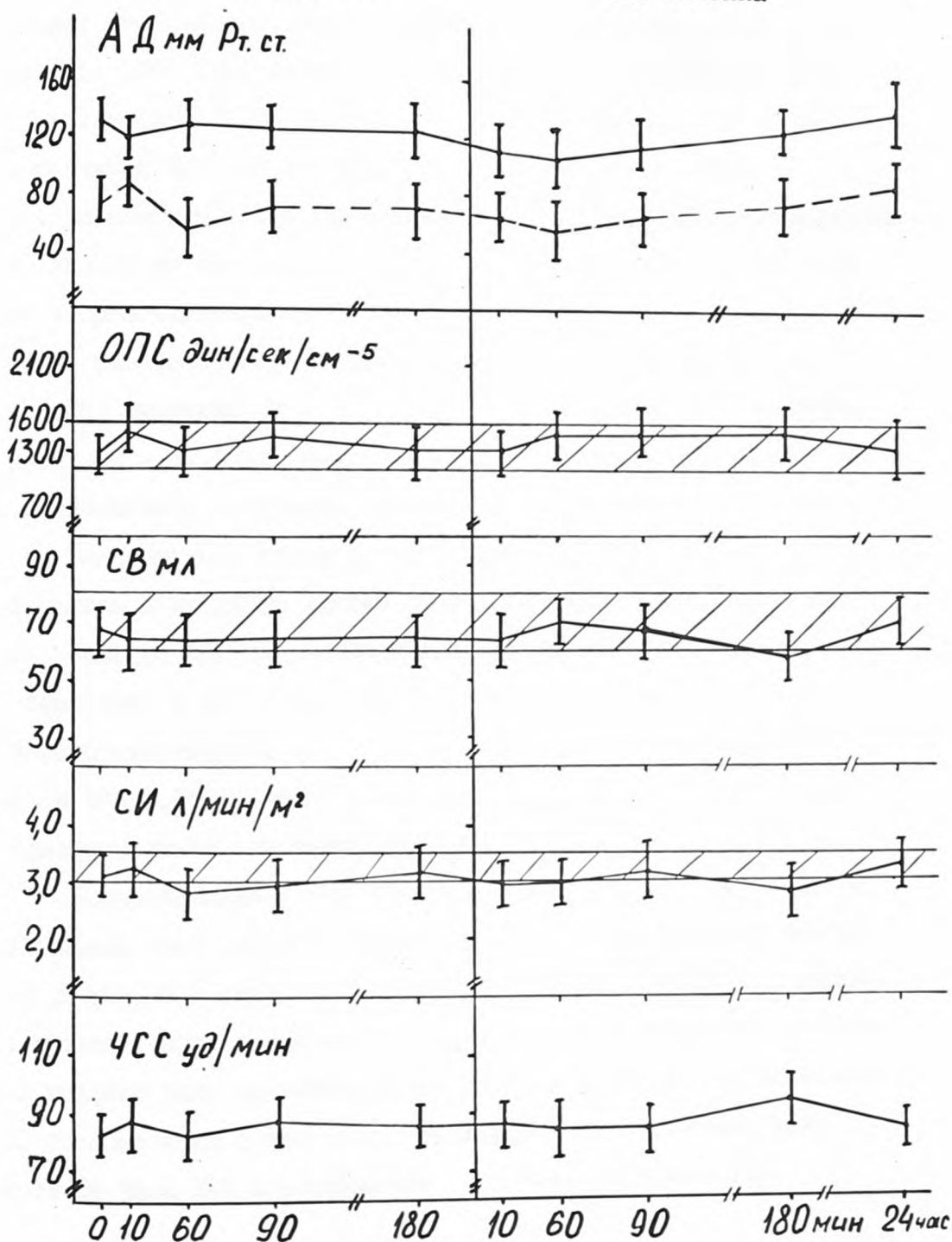


Рис. 5. Показатели центральной и периферической гемодинамики.

" — " АД_{сист.}, " - - - " АД_{диаст.}

сорбции. Отмечалась только тенденция к повышению ОПС к 10 минуте - до 1400 дин/сек/см⁻⁵ работы 1-й и к 50 минуте - до 1400 дин/сек/см⁻⁵ 2-й колонки. Через 24 часа после гемосорбции значения ОПС так же определялись в границах нормы.

Показатели СВ на протяжении почти всей операции гемосорбции, вплоть до 90 минуты работы 2-й колонки, были в пределах средненормальных значений. Только после 1,5 часов перфузии второго массообменника было отмечено статистически достоверное ($P < 0,05$) снижение СВ - до 57,12 мл по сравнению с исходными значениями - 67,1 мл. Через 24 часа после операции показатели СВ возвращались к границе исходных значений.

Значения СИ, как в исходе, так и в процессе гемосорбции находились в пределах нижней границы нормы, несколько снижались после 90 минуты работы 2-й колонки, вплоть до окончания ее перфузии, к 180 минуте до 2,77 л/мин/м². При этом было отмечено статистически достоверное его понижение по сравнению с нормой ($P < 0,05$). Через 24 часа после операции определялись средненормальные значения показателей СИ.

Значения показателя ЧСС были относительно стабильны на протяжении всей операции гемосорбции с незначительной тенденцией к учащению сердцебиения на 10-й минуте работы 1-й колонки. Однако, при окончании операции, после 90-й минуты работы 2-й колонки было выявлено статистически достоверное повышение ЧСС по сравнению с исходным значением - до 98 уд/мин ($P < 0,05$). Через 24 часа ЧСС возвращалась к нормальным величинам.

3.3.2. Изменения активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы циркулирующей крови в процессе гемосорбции

Изучали гормональные изменения у 10 больных в процессе 24 гемосорбций. Произведено 323 исследований радиоиммунным методом концентраций компонентов РААС: ангиотензина I, активного ренина плазмы и альдостерона. Результаты представлены на рис. 6. Клиренс по усредненным значениям гормонов показан в табл. 10.

Как видно из рис. 6, исходный уровень всех исследуемых гормонов был в пределах нормальных значений. Шесть часов гемосорбции с использованием 2-х массообменников выявило следующую динамику концентраций изучаемых гормонов на входе и выходе из колонок.

Изменения концентрации ангиотензина I. Исходно нормальное значение AI (58 пг) в крови больного к 10-15 минутам гемосорбции повышалось до 110 пг и сохраняло максимальную концентрацию до 30-40 минуты - около 100 пг. В дальнейшем имело место равномерное уменьшение концентраций AI, вплоть до нормальных значений к 90-120 минутам (85 пг), достигая к 180 минуте исходного значения.

При подключении 2-го массообменника (кровь из первого возвращалась больному) происходило во многом схожая картина изменений в концентрации AI в плазме больных, однако пик максимальной концентрации был выявлен только к 40-60 минутам перфузии - до 128 пг. Уменьшение концентраций гормона до нормальных значений происходило к 120-130 минуте гемосорбции. К концу опе-

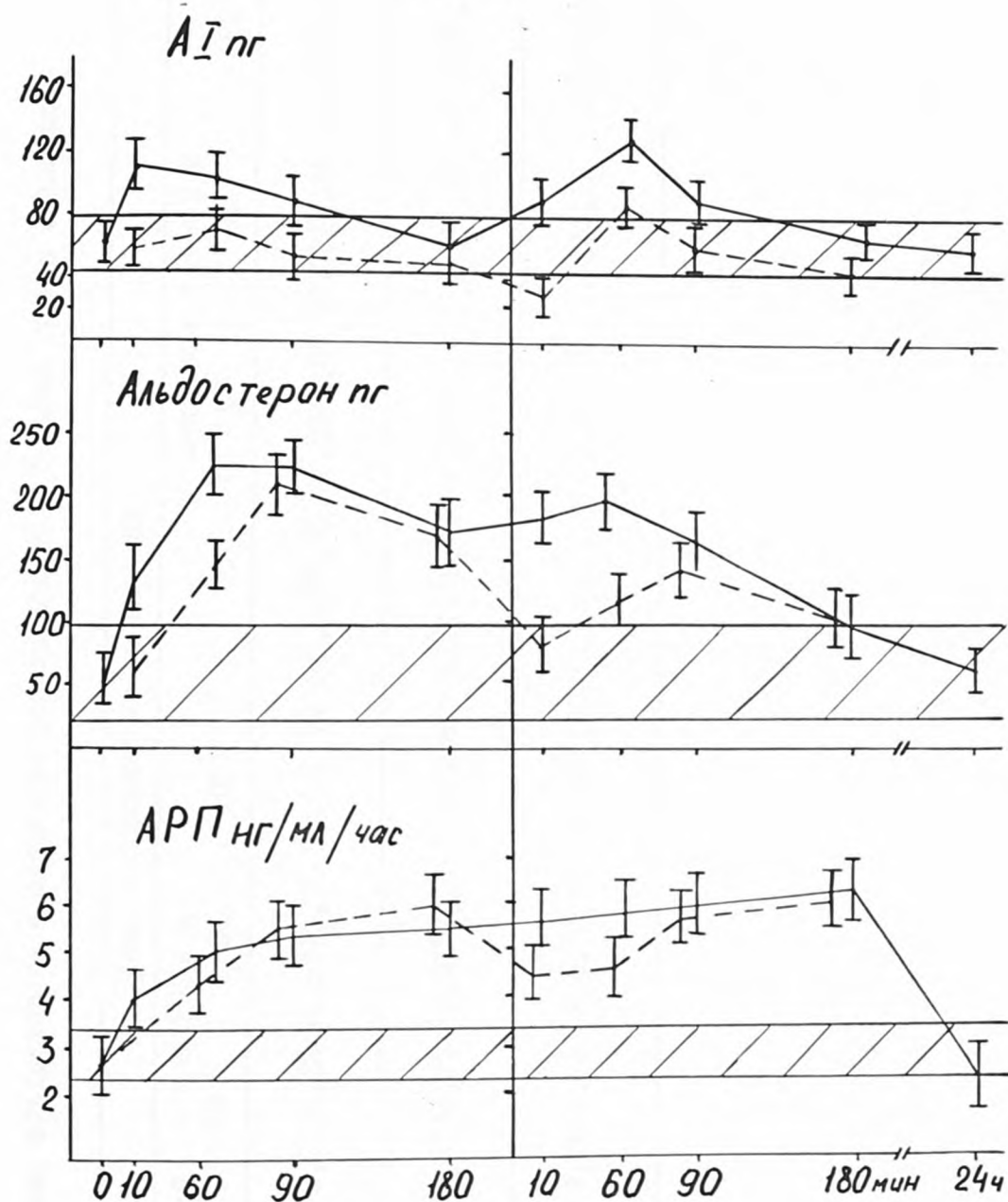


Рис. 6. Изменения активности РААС в процессе гемосорбции

"—" концентрация вещества в крови до колонки

"---" концентрация вещества в крови после колонки.

Таблица 10

Клиренс ангиотензина, альдостерона и активного ренина плазмы у больных группы сравнения

Вещество ед. изме- рения	Время исследования в минутах							
	1-я колонка				2-я колонка			
	10	50	90	180	10	50	90	180
А I в пг n = 18	38,37±8,15	28,69±6,23	16,94±3,71	5,97±1,79	49,23±9,27	28,52±5,87	23,08±6,34	12,08±3,97
Альдосте- рон в пг n = 18	39,53±7,89	21,31±4,77	2,08±3,14	2,56±2,81	41,74±8,05	34,71±6,13	13,72±5,18	-4,11±3,29
АПГ в нг/мл/час n = 18	14,78±3,57	9,16±2,64	-3,49±2,76	-2,35±2,10	13,15±3,82	10,12±2,75	2,31±2,29	1,33±2,97

рации она уже не отличалась от исходного уровня и сохранялась в этих границах через 24 часа после операции.

Максимальный клиренс АІ при работе І-й колонки отмечен в первые 60 минут гемоперфузии с пиком на 10-15 минутах - 38,37 пг/мл/мин и сохранялся в статистически достоверных границах до 90-110 минуты - 16,94 пг/мл/мин ($P < 0,05$), в дальнейшем он существенно снижался - до 5,97 пг/мл/мин к 180 минуте операции. При подключении 2-го массообменника пик клиренса также как и при работе І-й колонки определялся в первые 10-15 минут (49,23 пг/мл/мин) и оставался высоким до 110-120 минуты - 23,08 пг/мл/мин. В дальнейшем клиренс уменьшался, однако даже к 180 минуте перфузии его значения оставались в достаточно высоких пределах - 12,08 пг/мл/мин, имея при этом статистически достоверную разницу концентраций на входе и выходе из колонки ($P < 0,05$).

Изменения концентрации альдостерона. Исходно нормальная концентрация гормона (50 пг) имела четко выраженную тенденцию к росту его значений к 50-60 минуте - до 230 пг. В последующем, до 90-100 минуты устанавливалось плато концентраций в пределах 225-245 пг. Намечающееся к 180 минуте незначительное снижение концентрации стероида до 170 пг не достигало нормальных значений ($P < 0,05$). При подключении 2-й колонки концентрация альдостерона не претерпевала заметных изменений от значений, установленных в конце работы І-й колонки ($P > 0,05$). Плато концентрации гормона также устанавливалось до 90 минуты операции и определялось в пределах 180-160 пг. С 90 минуты гемосорбции происходило постепенное снижение уровня концентрации альдостерона к 130-140 минуты работы 2-й колонки до верхних границ

нормальных значений - 100 пг ($P > 0,05$). Через 24 часа значения альдостерона определялись в границах норма.

Клиренс альдостерона был максимальный в течение первых 60 минут операции с пиком на 10-15 минутах (39,53 пг/мл/мин). С 90-100 минуты он определялся на низких значениях - 2,08 пг/мл/мин и сохранялся таковым до конца работы I-й колонки. При подключении 2-го массообменника максимальная сорбция альдостерона наблюдалась вплоть до 70-80 минуты - 34,71 пг/мл/мин и уменьшалась практически в три раза, начиная с 90 минуты операции - до 13,72 пг/мл/мин. К 180 минуте гемосорбции на второй колонке сорбция альдостерона прекращалась.

Изменения концентрации активного ренина плазмы. Исходно нормальные значения концентрации гормона 2,65 нг/мл/час в начальный период гемосорбции постоянно нарастают до максимальных значений к 50-60 минутам операции - до 5 нг/мл/час, устанавливая с этого периода плато концентрации вплоть до 180 минуты процедуры, то есть до конца работы I-й колонки. При подключении 2-го массообменника сохраняется тенденция к медленному росту концентрации АРП в крови исследуемых больных, достигая максимального значения к концу операции - до 6,93 нг/мл/час. Его показатели к этому периоду превышали исходный уровень более, чем в 2,5 раза. Через 24 часа значения АРП у больных группы сравнения возвращались к исходным числам.

Клиренс по АРП был незначительный и достигал своего максимума в первые 30 минут гемоперфузии ($14,78 \frac{\text{нг/мл/час}}{\text{мин}}$), а с 90 минуты сорбция АРП прекращалась. Более того, количество АРП в оттекающей от массообменника крови увеличивалось вплоть до конца работы I-й колонки. При подключении 2-го массообменника значения клиренса и его динамика в общих чертах повторяла таковую

для работы I-й колонки: клиренс снижался практически до нуля к 90 минуте операции, оставаясь в этих пределах в отличие от I-й колонки до конца гемосорбции.

3.3.3. Изменения гематологических показателей в условиях гемосорбции

На всех этапах гемосорбции проведено 67 исследований морфологического состава периферической крови. Результаты представлены в табл. II.

Таблица II

Морфологический состав периферической
крови у больных группы сравнения

Время исследо- вания	Показатели					
	эритро- циты	тромбо- циты	лейко- циты х)	палоч- копдер- ные	сегмен- тоядер- ные	лимфо- циты
До ПМС	3627385±	151218±	7595±	341,5±	4849±	2007±
n = 23	489497	36474	2085	39,7	157	143,7
После ПМС	3363527±	126530±	9979±	856±	7212±	1568±
n = 22	545387	39185	2855	82,5	198,6	97,1
Через 24 часа после ПМС	3485164±	147536±	8455±	262,4±	5084±	2607±
n = 22	521424	33874	237,5	32,2	215	168,5

х) остальные клеточные элементы лейкоформулы не представлены ввиду малой убедительности их динамики.

Из табл. II следует, что в периферической крови больных псориазом не происходит статистически достоверных изменений в количестве эритроцитов и тромбоцитов ($P > 0,05$), отмечается только тенденция к уменьшению их численного значения. Между тем, отмечается увеличение числа лейкоцитов ($P > 0,05$), что вызвано, главным образом, приростом палочкоядерных ($P < 0,05$) и сегментоядерных ($P < 0,05$) нейтрофилов. Уменьшается число лимфоцитов ($P < 0,05$). Через 24 часа после гемосорбции количество эритроцитов, тромбоцитов достигает своего дооперационного уровня. Формула белой крови претерпевает обратную динамику: уменьшается количество лейкоцитов и это происходит за счет снижения числа палочкоядерных ($P < 0,05$) и сегментоядерных ($P < 0,05$) нейтрофилов. Обращает на себя внимание увеличение числа лимфоцитов ($P < 0,05$) по сравнению с послеоперационным периодом, уровень которых превышает даже дооперационные значения ($P < 0,05$).

3.3.4. Изменения клинико-биохимических показателей крови в условиях гемосорбции

Проведено 365 исследований (венозная кровь) кислотно-щелочного равновесия и газов крови, общего белка и его фракций, а также гемоглобина, гематокрита, фибриногена, парамецийного времени и количества средних молекул. Результаты представлены в табл. I2.

В процессе гемосорбции отмечается тенденция к увеличению в венозной крови оксигемоглобина к концу операции ($P > 0,05$), который удерживается на этом уровне и через 24 часа после гемоперфузии. Показатели ИЩР не претерпевают каких-либо отклонений

Таблица 12

Клинико-биохимические показатели крови

Показатель	До ПМС n = 20	После ПМС n = 18	Через 24 часа после ПМС n = 22
pH	7,38±0,04	7,37±0,05	7,37±0,06
рСО ₂ , мм рт.ст.	36,9±1,85	36,0±3,20	36,6±3,45
рО ₂ , мм рт.ст.	43,5±10,4	47,5±15,4	41,0±16,5
НвО ₂ , %	73,1±2,25	78,8±2,55	77,25±2,58
ВЕ, мЕ/л	"-2,45±1,31	"-1,08±1,35	"-1,44±1,73
Общий белок, г/л	68,5±3,5	64,9±4,3	65,8±5,7
Альбумин, г/л	37,0±6,5	34,9±4,8	35,5±5,7
Глобулины, г/л	32,5±5,1	32,0±4,5	32,8±4,8
Гемоглобин, г%	11,5±1,0	10,75±1,15	11,40±1,37
Гематокрит, %	34,0±1,5	34,0±1,80	33,0±2,50
Фибриноген, г/л	4,25±1,25	3,00±1,05	3,15±1,35
Паремическое время в минут.	19±4,5	21±4,3	22±5,8
Средние молекулы в усл.ед.	0,32±0,081	0,27±0,076	0,29±0,065

от нормы. Не выявлены также существенные отклонения при исследовании динамики фибриногена, общего белка и его фракций, гемоглобина, гематокрита, паремического времени и уровня средних молекул. Некоторое исключение, пожалуй, составляют значения альбумина, в частности, его умеренно сниженная концентрация после гемосорбции, которая статистически достоверно отличается от нормы ($P < 0,05$).

3.4. Больные с экзо- и эндотоксикозами

3.4.1. Изменения гемодинамики в процессе гемосорбции

Произведено 1534 исследования центральной и периферической гемодинамики, результаты которых представлены на рис. 7.

Из рис. 7 следует, что подключение гемосорбционной системы вызывает к 10 минуте операции достоверное снижение AD_C и AD_D ($P < 0,05$) со 120/67 мм рт.ст. до 88/47 мм рт.ст., при этом обращает на себя внимание, что падение AD_D более выражено (на 35%), чем AD_C (на 19%). В последующий период работы 1-го массообменника отмечается повышение обоих показателей, которые к 50 минуте приближаются к исходным значениям и остаются таковыми до 180 минут гемосорбции. Переключение кровотока на 2-ю колонку сопровождается незначительным уменьшением AD_C и AD_D ($P > 0,05$), достигающими своего предела к 10-15 минутам с последующей тенденцией к увеличению показателей AD_C и AD_D опять же к 50 минуте операции. В большей степени это касается AD_D - на 33% и в меньшей AD_C - на 10%. В достигнутых границах исследуемые показатели удерживаются до конца операции и через 24 часа после гемосорбции.

Общее периферическое сопротивление (ОПС) у рассматриваемого контингента больных до гемосорбции достоверно повышено (2100 дин/сек/см⁻⁵) по сравнению с нормой ($P < 0,001$). Первые 10-15 минут перфузии снижает ОПС до нижних границ нормы - 1180 дин/сек/см⁻⁵ ($P < 0,001$). В последующие 180 минут гемосорбции наблюдаются колебания ОПС, не выходящие за пределы границ нормы. Переключение кровотока на 2-ю колонку вызывает незначительное уменьшение ОПС - до 1300 дин/сек/см⁻⁵ ($P > 0,05$), но к 50 минуте оно вновь возрастает и достигает верхней границы нормы -

I-я колонка

2-я колонка

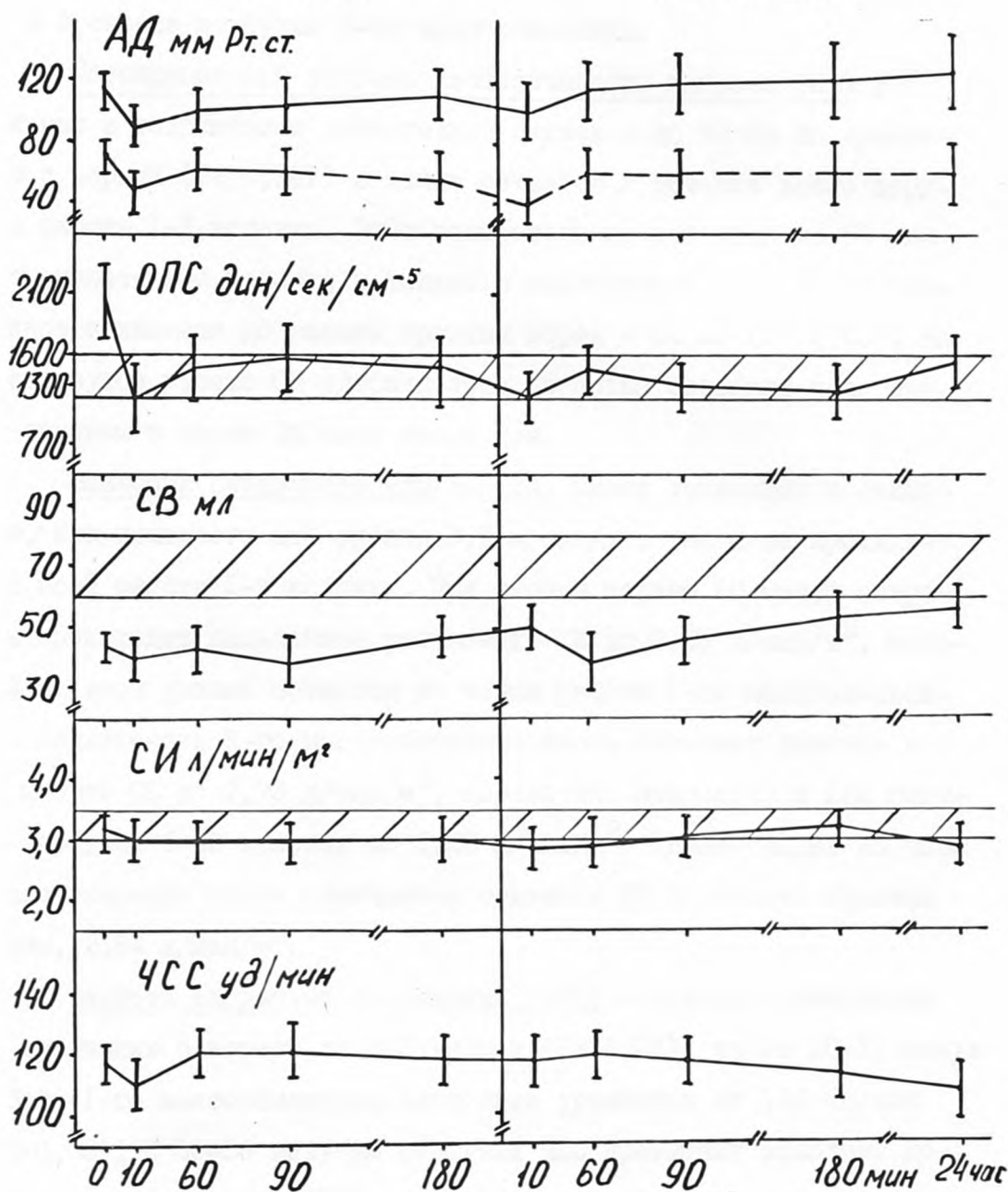


Рис. 7. Показатели центральной и периферической гемодинамики. "—" АД_с, " - - - " АД_д.

1460 дин/сек/см⁻⁵ с незначительными колебаниями этого показателя в процессе перфузии 2-го массообменника.

Дооперационный уровень систолического выброса (СВ) у больных с токсикозами значительно снижен - до 43 мл по сравнению с нормой ($P < 0,001$) и таким остается в течение всего периода работы 1-й колонки. Этот показатель не меняется до 90 минут работы 2-й колонки и только в последующем отмечается умеренное повышение до нижней границы нормы - 52 мл ($P < 0,05$). На достигнутом рубеже СВ удерживается до конца операции и остается таковым и через 24 часа после нее.

Значения сердечного индекса (СИ) имеет тенденцию к снижению, как исходного его уровня 3,1 л/мин/м², так и на протяжении всей работы 1-й колонки. При этом в первые 10 минут операции происходит дальнейшее уменьшение СИ до 2,85 л/мин/м², который на этом уровне остается до конца работы 1-го массообменника. Подключение 2-го массообменника вновь вызывает падение к 10 минуте СИ до 2,73 л/мин/м², постепенно возрастая к 180 минуте перфузии 2-ой колонки до 3,28 л/мин/м². Однако через 24 часа после операции вновь отмечается снижение СИ до нижней границы нормы, 2,84 л/мин/м².

Частота сердечных сокращений (ЧСС) - исходно повышенная по сравнению с нормой до 116 уд/мин ($P < 0,05$), через 10-15 минут работы 1-го массообменника несколько урежается до 112 уд/мин ($P > 0,05$). К 30-50 минутам перфузии ЧСС превышает исходный дооперационный уровень (120 уд/мин), в границах которого остается до конца работы 1-й колонки. При переключении кровотока на 2-ю колонку к 10-25 минутам ее работы происходит некоторое урежение (116 уд/мин) ЧСС ($P > 0,05$). К 30-50 минутам исследуемый показатель несколько возрастает, после чего намечается постепенное

падение ЧСС вплоть до завершения ПМС. Через 24 часа после операции продолжается дальнейшее урежение ЧСС до 103 уд/мин, однако этот показатель все же еще остается достоверно повышенным по сравнению с нормой ($P < 0,05$).

В процессе гемосорбции осуществлялся постоянный контроль центрального венозного давления. Исходные значения этого показателя не выходили за пределы нормы, как и его колебания на протяжении всего периода гемосорбции. Следует отметить, что показатели гемодинамики и исследования уровней гормонов проводились только у тех больных, у которых показатель ЦВД не отклонялся от допустимых пределов нормы.

3.4.2. Изменения активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы циркулирующей крови в процессе гемосорбции

Проведено 1718 исследований компонентов РААС - ангиотензина I, активного ренина плазмы и альдостерона. Результаты представлены на рис. 8, а значения интегралов исследуемых гормонов в таблице 13.

Как видно из рис. 8, исходный уровень АП у больных с токсикозами повышен (92 пг) по сравнению с нормой ($P < 0,05$) и имеет в начальном периоде операции постоянную тенденцию к увеличению с пиком максимального значения на 40-60 минутах - до 210 пг, а затем наблюдается постепенное понижение концентрации, достигающей почти исходного уровня - 115 пг ($P < 0,05$) к концу работы 1-й колонки, то есть к 180 мин. При переключении кровотока на 2-й массообменник вновь отмечается повышение к

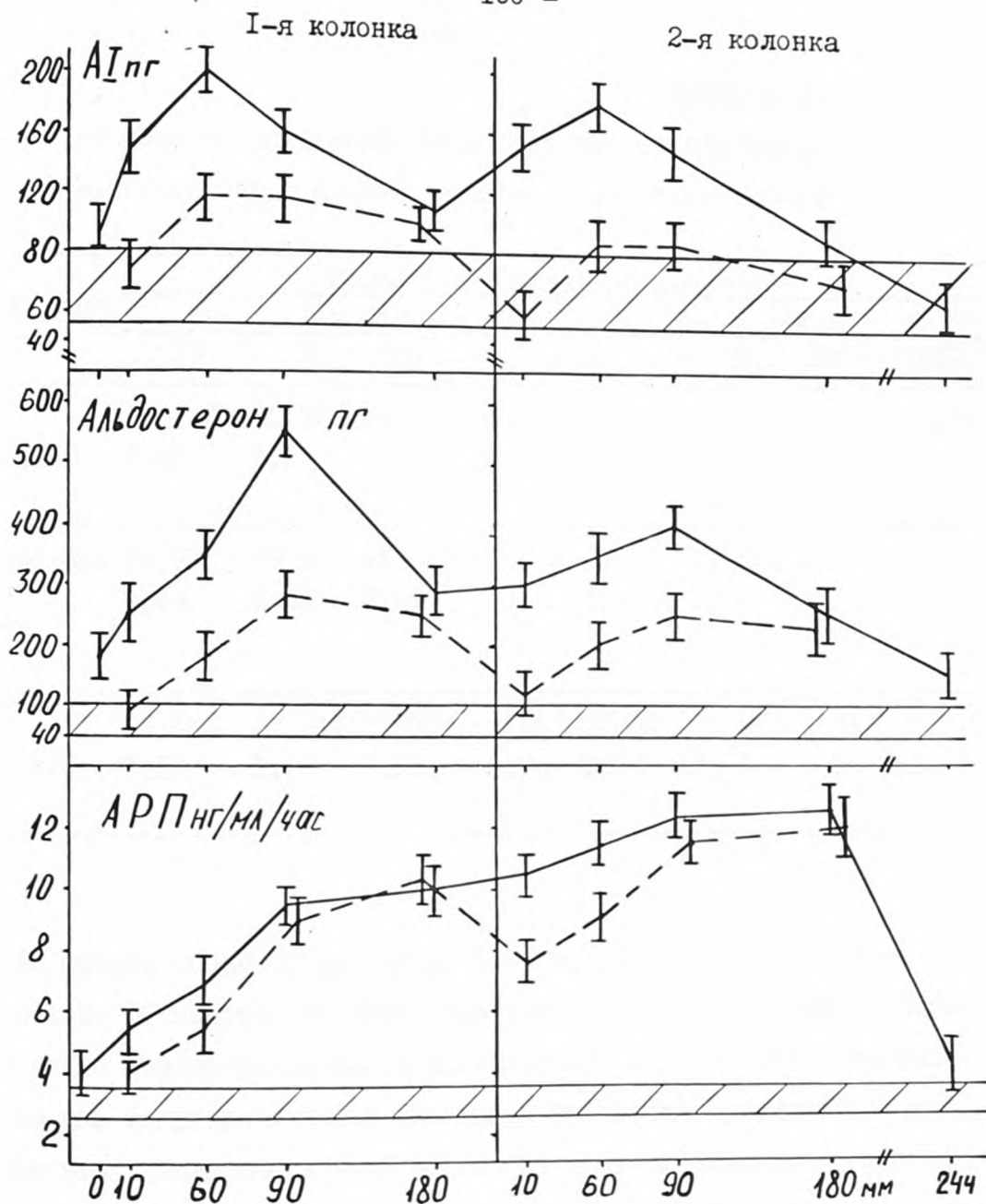


Рис. 8. Изменения активности РААС в процессе гемосорбции у больных с токсикозами. " — " концентрация вещества в крови больного; " - - - " концентрация вещества в крови после колонки.

Таблица 13

Клиренс ангиотензина, активного ренина плазмы и альдостерона у больных с экзо- и эндотоксикозами

Вещество	Время исследования в минутах							
	1-я колонка				2-я колонка			
	10	50	90	180	10	50	90	180
А I	41,61 \pm	32,2 \pm	19,94 \pm	5,6 \pm	50,0 \pm	37,8 \pm	27,9 \pm	12,2 \pm
в пг	2,48	1,97	1,76	0,75	2,75	3,24	2,69	1,04
n = 33								
Альдосте- рон	49,7 \pm	37,7 \pm	21,55 \pm	5,19 \pm	54,6 \pm	43,14 \pm	28,0 \pm	5,06 \pm
в пг	3,84	2,31	2,66	0,92	3,80	3,24	2,15	0,71
n = 33								
АПВ	18,58 \pm	13,91 \pm	5,67 \pm	2,18 \pm	21,7 \pm	15,36 \pm	4,88 \pm	0,91 \pm
нг/мл/час	1,84	1,15	0,52	2,73	1,34	1,71	0,53	0,87
n = 33								

10–15 минуте концентрации АІ до 155 пг, которая сохраняется вплоть до 90 минуты, то есть образуется в крови больного временное плато концентрации АІ. В последующем, к 180 минуте перфузии, также как и при работе 1-й колонки, отмечается существенное снижение его концентрации – до 85 пг, то есть до исходных значений. Через 24 часа после операции концентрация АІ возвращается к нормальным значениям.

Клиренс АІ, как видно из табл. 13 был максимальным в первые 60 минут операции, особенно на 10–20 минутах, а после 60 минут его значения уменьшаются до статистически достоверных различий ($P < 0,001$), которые сохраняются вплоть до 180 минуты ($P < 0,001$), когда значения клиренса для АІ становятся минимальными.

При подключении 2-й колонки вновь максимальный клиренс определялся в первые 30-50 минут - 43 пг/мл/мин с аналогичной, как на 1-й колонке картиной снижения его значений к концу работы массообменника. Обращает на себя внимание, что клиренс AI в период работы 2-й колонки был больше, чем его значения при работе 1-й колонки соответственно на 22; 22; 40; 118 % (табл. 13).

Альдостерон. Исходные значения этого минералокортикоидного гормона достоверно повышены по сравнению с нормой 183 пг ($P < 0,01$) и имеют в процессе гемосорбции выраженную тенденцию к увеличению с пиком значений к 90 минуте до 570 пг. К 150-180 минутам отмечается резкое снижение концентрации альдостерона до 280 пг, хотя она и остается на более высоком, чем исходные значения уровне ($P < 0,05$). Переключение кровотока на 2-й массообменник опять же сопровождается постепенным ростом концентрации гормона с пиком значений к 90 минуте - 425 пг, после чего наблюдается снижение концентрации альдостерона вплоть до исходного уровня ($P < 0,05$). Через 24 часа после операции концентрация альдостерона продолжает удерживаться на исходном до гемосорбции уровне ($P < 0,05$ по отношению к норме).

Максимальный клиренс альдостерона наблюдался в первые 50 минут операции с последующим постепенным его уменьшением в процессе перфузии 1-й колонки. Статистическая достоверность выявляется при этом на каждом этапе определения гормона ($P < 0,01$). На 180 минуте этот показатель был минимальный. При переключении кровотока на 2-ю колонку отмечается аналогичная динамика клиренса, как при работе 1-й колонки, при этом существенных различий значений между 1-й и 2-й колонками не выявляется, за исключением 90 минуты, когда клиренс во 2-й колонке превышает аналогичное значение для 1-й на 30%.

Активный ренин плазмы (АРП). Показатель этого гормона, также как и альдостерона, повышен (4,12 нг/мл/час) на исходном до операции этапе ($P < 0,05$) по сравнению с нормой. При гемосорбции, в течение всей 6-часовой процедуры, этот показатель имеет постоянную и неуклонную тенденцию к повышению. Характерно, что пик максимального значения гормона, как при работе 1-й, так и 2-й колонок отмечался к 90 минуте их работы (соответственно 9 и 12,7 нг/мл/час), после чего устанавливается плато концентрации вплоть до 180 минуты работы каждой колонки. Подключение 2-й колонки сопровождается еще большим, чем при работе в конце 1-й колонки повышением концентрации до 13,23 нг/мл/час с достоверным отличием ($P < 0,05$). Через 24 часа после гемосорбции концентрации АРП снижается до исходных значений.

Максимальный клиренс АРП выявляется в первые 30 минут перфузии, а потом снижается до минимальных значений ($P < 0,05$). К 150-180 минутам работы 1-й колонки клиренс гормона становится практически нулевым. Аналогичная картина наблюдается при переключении кровотока на 2-ю колонку, при этом значения клиренса на 10, 50 минутах превышали соответствующие значения для 1-й колонки на 16,8 и 10,4%, а на 90 и 180 минутах были ниже на 14 и 68%.

3.4.3. Изменения гематологических показателей в условиях гемосорбции

Проведены исследования морфологии периферической крови на этапах II2 гемосорбций. Результаты представлены в табл. 14.

Из табл. 14 видно, что по сравнению с нормой исходный

Таблица 14

Морфологический состав периферической^{х)}
крови у больных токсемией

Показатель	До ИМС n = 36	После ИМС n = 36	Через 24 часа после ИМС n = 36
Эритроциты	2728325±528534	2472900±509617	2538473±528142
Тромбоциты	146481±38363	109836±27731	135479±32539
Лейкоциты	12519±1611	13989±1978	12868±2015
Палочкоядер- ные нейтро- филы	1320±109,5	1746±150,5	1410±113,7
Сегментоядер- ные нейтро- филы	8485±194,3	9643±234,8	9064±245,2
Лимфоциты	1911±106,6	1908±124,1	1741±97,9
Токсическая зернистость гранулоцитов	" +++ "	" - "	" + "

х) - представлен материал только 36 гемосорбций, на протяжении которых и в последующие 24 часа после операции не производили переливания цельной крови и ее компонентов.

уровень снижен у эритроцитов ($P < 0,05$), тромбоцитов ($P < 0,05$), повышен для лейкоцитов ($P < 0,05$) с измененным составом лейкоформулы за счет увеличения количества нейтрофилов (палочкоядерных и сегментоядерных) при уровне лимфоцитов на нижней границе нормы ($P > 0,05$). Наличие токсической зернистости гранулоцитов было характерной чертой для лейкоформулы этой группы больных.

После гемосорбции не отмечалось достоверных изменений чис-

ла эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов. Однако все же, уменьшение числа эритроцитов и тромбоцитов отмечается соответственно на 9,7 и 20% при увеличении числа лейкоцитов на 12%. Наиболее значительные изменения происходили в лейкоформуле. Увеличивается количество палочкоядерных ($P < 0,05$) и сегментоядерных ($P < 0,05$) нейтрофилов при сохранении прежнего количества лимфоцитов ($P > 0,05$) исчезает токсическая зернистость гранулоцитов. Через 24 часа после операции количество эритроцитов и тромбоцитов практически достигает исходный уровень. Количество лейкоцитов уменьшается, но незначительно ($P > 0,05$), в то время как изменения в лейкоформуле имеют тенденцию к уменьшению обоих типов нейтрофилов и по своим значениям они занимают среднее положение между исходным и послеоперационным уровнем со статически достоверной разницей к ним ($P < 0,05$). Число лимфоцитов уменьшилось ниже исходного уровня ($P < 0,05$). Появляется опять незначительная токсическая зернистость гранулоцитов, но она менее выражена, чем в дооперационном периоде ($P < 0,05$).

3.4.4. Изменения клинко-биохимических показателей крови больных в условиях гемосорбции

Произведено 1520 исследований показателей кислотно-щелочного равновесия, общего белка и его фракций, гемоглобина, гематокрита, фибриногена и фибриногена "В", а также парамедианного времени и уровня средних молекул. Результаты представлены в табл. 15 и табл. 16.

Из табл. 15 видно, что до гемосорбции у больных данной группы имеет место отчетливое снижение количества альбумина

Таблица 15

Клинико-биохимические показатели

Показатель	До ИМС	После ИМС	Через 24 часа после ИМС
Белок общий, г/л n = 98	58,1 \pm 5,7	53,7 \pm 6,7	55,7 \pm 4,7
Альбумин, г/л n = 98	29,3 \pm 4,6	26,8 \pm 4,9	27,2 \pm 5,5
Глобулины, г/л n = 98	27,6 \pm 5,4	26,7 \pm 5,8	27,5 \pm 6,3
Гемоглобин, г% n = 124	9,35 \pm 3,19	9,75 \pm 2,37	9,86 \pm 2,65
Гематокрит, % n = 124	30,7 \pm 8,94	28,76 \pm 8,37	31,32 \pm 7,58
Фибриноген, г/л n = 90	4,20 \pm 0,53	3,97 \pm 0,51	3,78 \pm 0,83
Фибриноген "В" n = 90	" +++ "	" — "	" \pm "
Парамедианное время в минутах n = 124	25'55'' \pm 5'37''	6'20'' \pm 1'15''	4'45'' \pm 0'45''
Средние молекулы, усл.ед. n = 124	1,67 \pm 0,37	0,94 \pm 0,25	1,25 \pm 0,38

($P < 0,05$) на фоне низкого уровня общего белка и гемоглобина ($P < 0,05$) при умеренном повышении фибриногена ($P > 0,05$) и появлении в циркулирующей крови фибрин-мономерных комплексов - фибриногена "В". Вышеперечисленные показатели сопровождаются гемо-

Таблица 16

Изменения кислотно-щелочного равновесия и состава газов артериальной и венозной крови х)

Показатель	До гемосорбции n = 34		После гемосорбции n = 30		Через 24 часа после гемосорб- ции n = 33	
	артерия	вена	артерия	вена	артерия	вена
pH	7,394 \pm 0,058	7,384 \pm 0,053	7,438 \pm 0,047	7,427 \pm 0,069	7,384 \pm 0,041	7,365 \pm 0,024
pCO ₂ , мм рт.ст.	29,04 \pm 6,27	31,16 \pm 7,36	32,57 \pm 8,82	32,26 \pm 5,02	29,14 \pm 3,45	32,03 \pm 2,17
pO ₂ , мм рт.ст.	54,64 \pm 17,17	43,94 \pm 9,27	74,89 \pm 14,05	39,21 \pm 10,17	66,38 \pm 7,16	42,46 \pm 6,43
HbO ₂ , %	86,20 \pm 7,69	82,53 \pm 13,63	94,94 \pm 2,46	74,69 \pm 5,91	85,49 \pm 4,52	77,86 \pm 3,27
BE, мЕ/л	"-"7,85 \pm 2,37	"-"9,29 \pm 2,59	"-"4,32 \pm 2,26	"-"2,44 \pm 0,31	"-"4,68 \pm 1,39	"-"6,03 \pm 2,42

х) - выбор предлагаемых показателей обусловлен тем, что они в достаточно полном объеме отражают наиболее характерные изменения КЩР и газового состава крови.

дильцией, значения гематокрита 30,7% и повышенным содержанием в плазме крови токсических веществ, на что указывают высокий уровень токсичности плазмы по парамецийному тесту ($P < 0,001$) и содержание средних молекул в крови ($P < 0,001$).

После гемосорбции общее количество белка, альбумина и фибриногена несколько уменьшается, но при этом значительно снижается суммарный уровень токсемии: парамецийный тест в среднем

удлиняется по времени на 3 минуты ($P < 0,05$), а количество средних молекул снижается почти на 50% ($P < 0,001$), из плазмы полностью исчезает фибриноген "В". Через 24 часа вновь наблюдается увеличение суммарной токсичности плазмы, появляется положительная реакция на фибриноген "В".

Проведено у больных в процессе 128 гемосорбций 340 исследований кислотно-щелочного равновесия как артериальной, так и венозной крови. Забор крови производили из лучевой артерии и одной из магистральных вен. При оценке результатов не учитывались больные, которым в процессе гемосорбции была необходима коррекция КЩР. Результаты представлены в табл. 16.

Как видно из табл. 16, у больных с токсикозом различного генеза характерна картина компенсированного метаболического ацидоза за счет гипокапнии, сопровождаемой низким содержанием кислорода в артериальной крови и пониженной оксигенацией Нв ($P < 0,05$). При этом НвО₂ артериальной и венозной крови имели практически равные значения ($P > 0,05$). Показатель ВЕ артериальной и венозной крови отражает значительный дефицит буферных систем организма, требуемых для нейтрализации имеющегося избытка кислых продуктов метаболизма у рассматриваемого контингента больных. В процессе гемосорбции происходит отчетливое уменьшение степени метаболического ацидоза, вплоть до нормально принятых значений как артериальной, так и венозной крови ВЕ "-" 2,3 и "-" 0,44 соответственно. Одновременно существенно улучшается газовый состав крови, значительно повышается рО₂ до 74 мм рт.ст. и степень оксигенации до 94% в артериальной крови.

3.4.5. Исследования на сканирующем электронном микроскопе (СЭМ) периферической крови и структуры поверхности гемосорбентов у больных токсикозами и группы сравнения в процессе гемосорбции

Проведено одновременное исследование морфологии форменных элементов периферической крови и структуры поверхности используемых нами гемосорбентов при 59 операциях у больных экзо- и эндотоксикозами и 12 операциях у больных группы сравнения. Просмотрено 1570 кадров препаратов периферической крови и поверхности гемосорбентов после перфузии каждой колонки.

Исследования на СЭМ периферической крови у больных с экзо- и эндотоксикозами показали, что периферическая кровь больных с выраженной токсемией характеризуется превалированием дегенеративно измененных эритроцитов (ДИЭ) — до 65–75% (рис. 9) от общего количества эритроцитов. При этом эритроциты определяются в виде шиповидных дискоидов и сфероидов, двухмячных, седловидных, простреленных форм и типа тутовых ягод (по классификации И.В.Ряполовой и соавт., 1978 [158]). В ряде случаев, в крови больных определяются циркулирующие в ней комплексы, эритроцит — плазмодий (рис. 10).

После гемосорбции с использованием полимерных сферических сорбентов (СКН, СУГС) количество ДИЭ снизилось до 25–35% (рис. 11), а после применения природных несферических сорбентов (КАУ-30, ИПИ, СКТ-6А и др.) до 40–50% (рис. 12). Мы ни в одном случае не обнаружили в периферической крови комплексообразования эритроцитов с паразитами или с микробами после гемосорбции на всех изучаемых типах сорбентов.

Исследования поверхности и структуры полимерных сферичес-

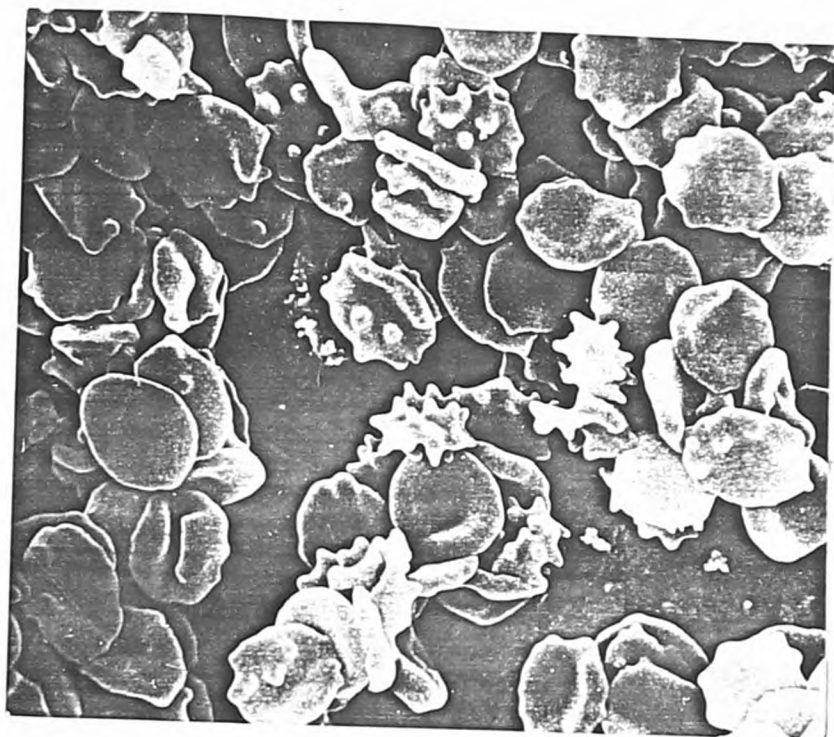


Рис. 9. Сканмикрофотография периферической крови до ПМС у больного лептоспирозом. Ув. 1500

ких (ПСС) и природных несферических (ПНС) сорбентов у больных с экзо- и эндотоксикозами показывают, что после 3-х часов гемосорбции на ПСС I-й колонки выявляется адсорбция форменных элементов в макропорах, преимущественно на их внутренней поверхности, характеризующейся наибольшей степенью шероховатости. Здесь в основном задерживаются тромбоциты и неизменные или малоизмененные форменные элементы крови (рис. 13). В то время как на поверхности ПСС в основном задерживаются ДИЭ, что отчетливо представлено на рис. 14.

На рис. 14 видно, что на поверхности ПСС происходит образование тромбо-эритро-лейкоцитарного комплекса, в котором ос-

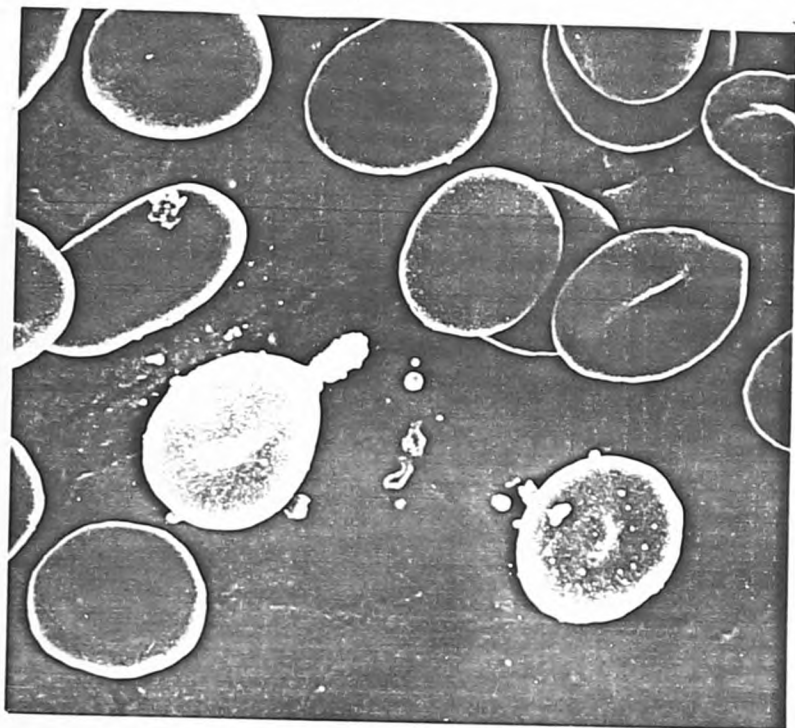


Рис. 10. Сканмикрофотография периферической крови больного с малярией до ПМС. Ув. 3000.

Новая масса эритроцитов имеет патологическую конфигурацию. При этом ДМЗ адсорбированы на участках, где захвачены тромбоциты, их агрегаты, а пространство между клетками занимает небольшое количество выпавших фибриновых нитей. На поверхности ПСС задерживаются также осколки поврежденных и распавшихся эритроцитов (рис. 15).

При развитии сопротивления в массообменнике или в системе магистралей на ПСС (рис. 16) образуется на основе тромбо-эритро-лейкоцитарного комплекса дополнительная сетчатая структура из нитей фибрина, в которой в большом количестве задерживаются форменные элементы крови как нормальные, так и дегенера-

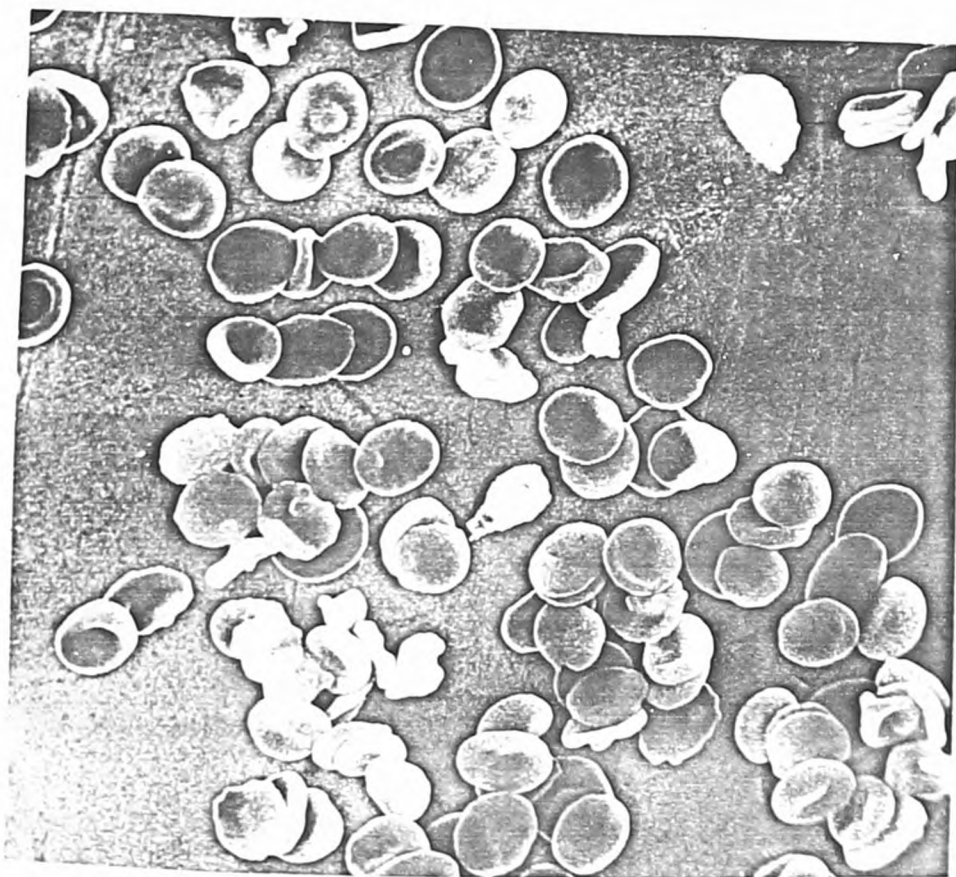


Рис. II. Сканмикрофотография периферической крови
больного с экзотоксикозом после 6-часовой
ИМС с использованием гемосорбента СКН-Ж.
Ув. 1500.

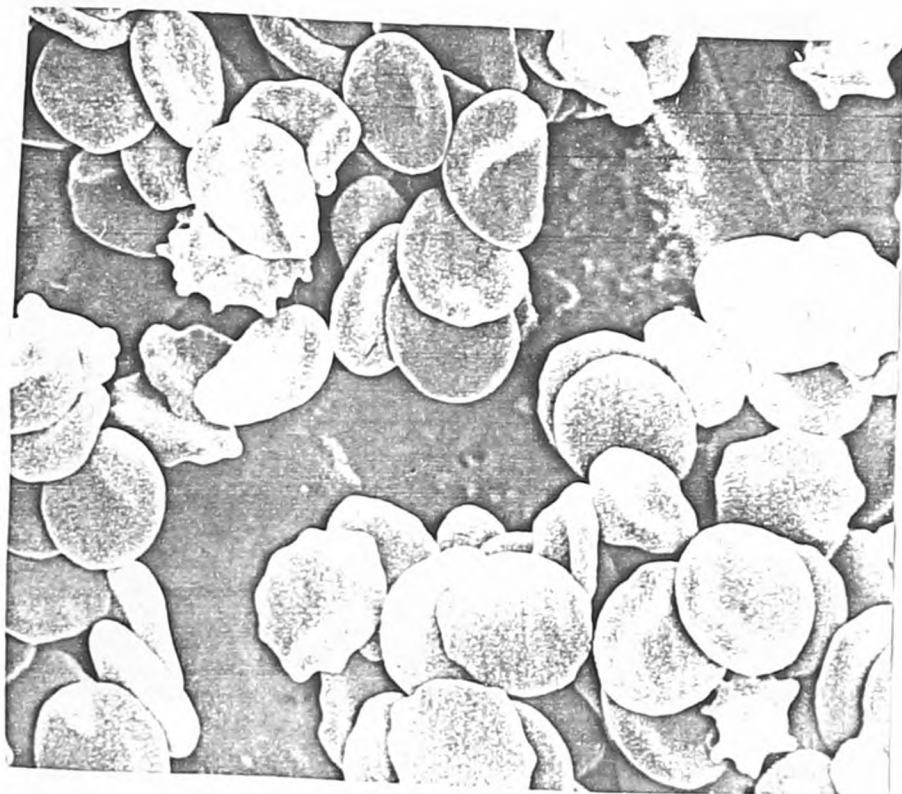


Рис. 12. Сканмикрофотография периферической крови больного с эндотоксикозом после 6-часовой ПМС с использованием гемосорбента КАУ-60. Ув. 2000.

тивно измененные.

Исследование ультраструктуры поверхности ПСС из 2-й колонки после 3-х часов ее гемоперфузии (рис. 17) обнаружили, что поверхность сорбента практически свободна от форменных элементов крови и крупных отложений фибриновых нитей.

Ультраструктура сорбента после использования колонки с ПНС характеризуется первоначальным образованием на его поверх-

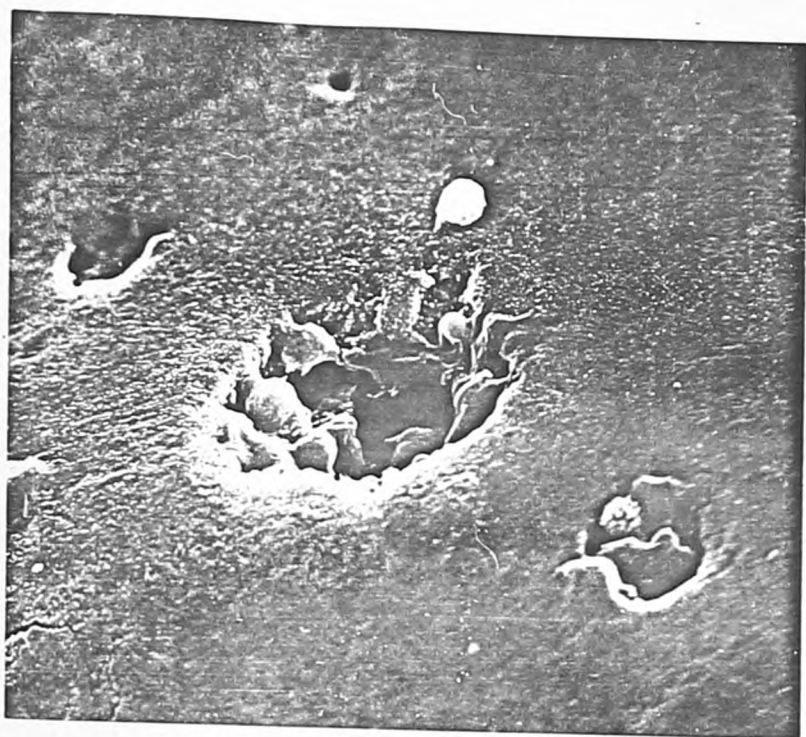


Рис. 13. Сканикромфотомграфия макропор ПСС после 3-х часов ГМС на I-й колонке у больного с эндотоксикозом. Ув. 4000.

ности сетчатого слоя из нитей фибриногена, на котором в большом количестве фиксируются преимущественно нормальные форменные элементы крови и в небольшом количестве ДИЭ, повторно перекрываемые новыми нитями фибрина (рис. 18).

В группе сравнения (рис. 19) видно, что форма и мембрана эритроцитов в крови больного псориазом до гемосорбции не отличается от нормы, а процент ДИЭ не превышает 15%.

Снимок (рис. 20) указывает, что у тех же больных после контакта крови с сорбентом не происходит патологических изме-

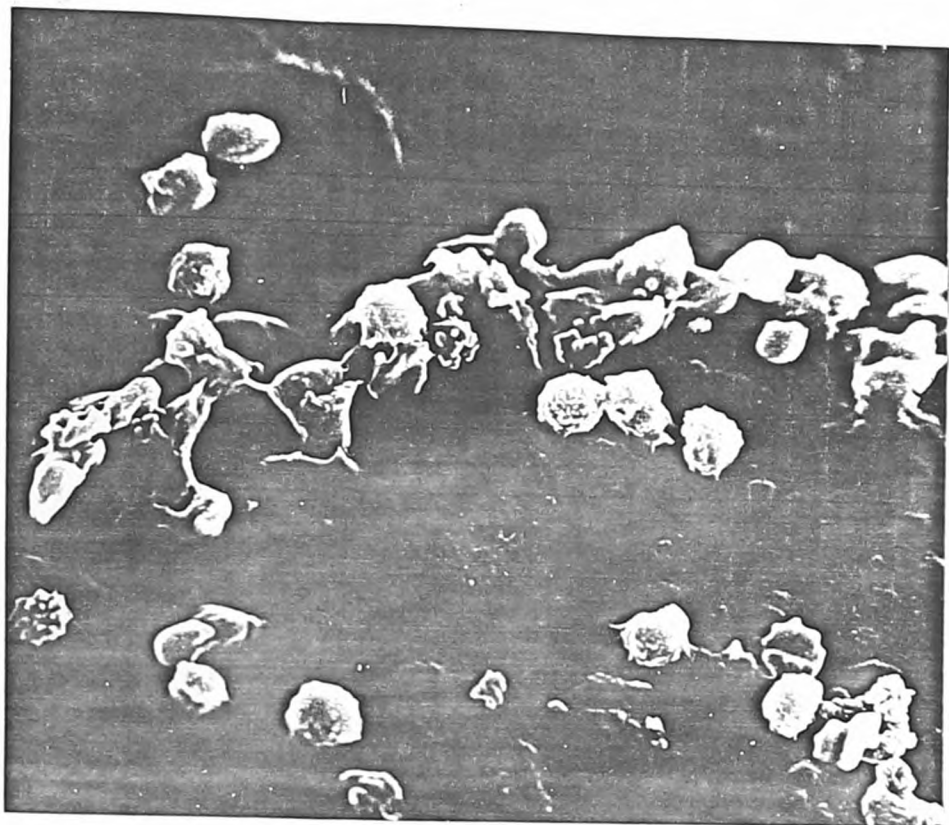


Рис. 14. Сканмикрофотография поверхности ПСС после 3-х часов ПМС на I-й колонке у больного с эндотоксикозом. Ув. 1500.

нений в форме и структуре мембран эритроцитов. В периферической крови отсутствуют фрагменты разрушенных эритроцитов или других форменных элементов крови. Эритроциты имеют четкую, ровную, гладкую поверхность с хорошо выраженной двояковогнутой конфигурацией.

На рис. 21 видно, что на сорбенте происходит адсорбция и адгезия форменных элементов крови в основном в местах с

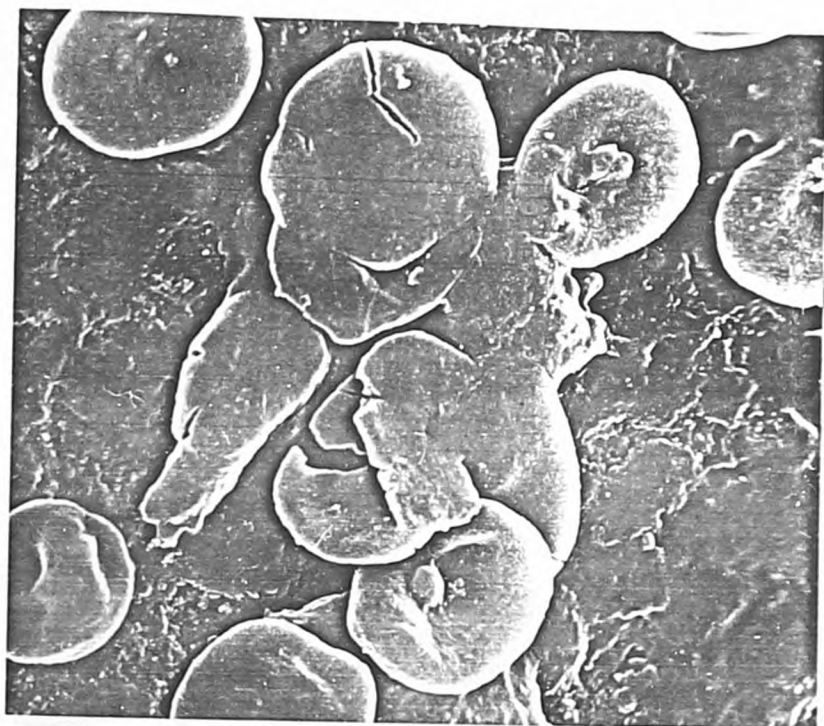


Рис. 15. Сканмикрофотография поверхности ПСС
после 3-х часов ГМС на I-й колонке.
Ув. 4000.

наибольшей шероховатостью, обнаруживаемой на участках трещин или скола угля, а также в устьях пор.

При развитии в процессе гемосорбции технических погрешностей (недостаточная гепаринизация, сопротивление на выходе из колонки и т.д.) такие очаги адсорбции форменных элементов приобретают форму скоплений, где, в свою очередь, адсорбции одновременно подвергаются фибрин и затем форменные элементы крови, среди которых помимо ДИЭ встречаются в значительном количестве и нормальные форменные элементы крови (рис. 22).

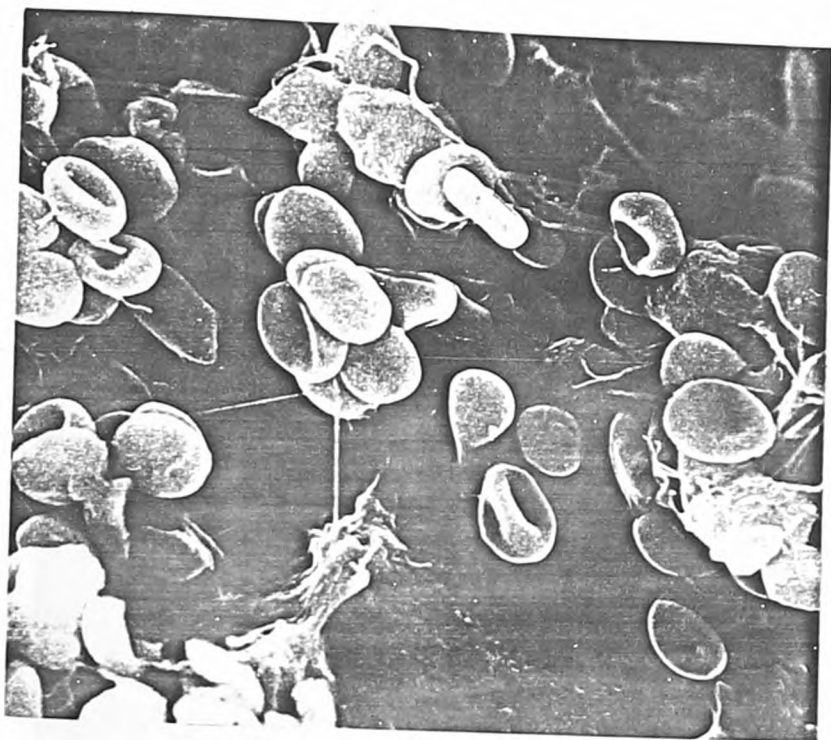


Рис. 16. Сканмикрофотография поверхности ПСС
у больного с эндотоксикозом и явлениями
"тромбоза" колонки. Ув. 3000.

Использование активированных углей природного происхождения: КАУ, ИПМ, СКТ-6А и др. ведет к образованию на поверхности сорбента сетчатой структуры, образованной прилипшими тромбоцитами и нитями фибрина (рис. 23), в которой в свою очередь начинают фиксироваться ДИЭ и нормальные эритроциты, а также другие форменные элементы крови с образованием в конечном счете плотного покрова по всей поверхности гемосорбента (рис. 24).

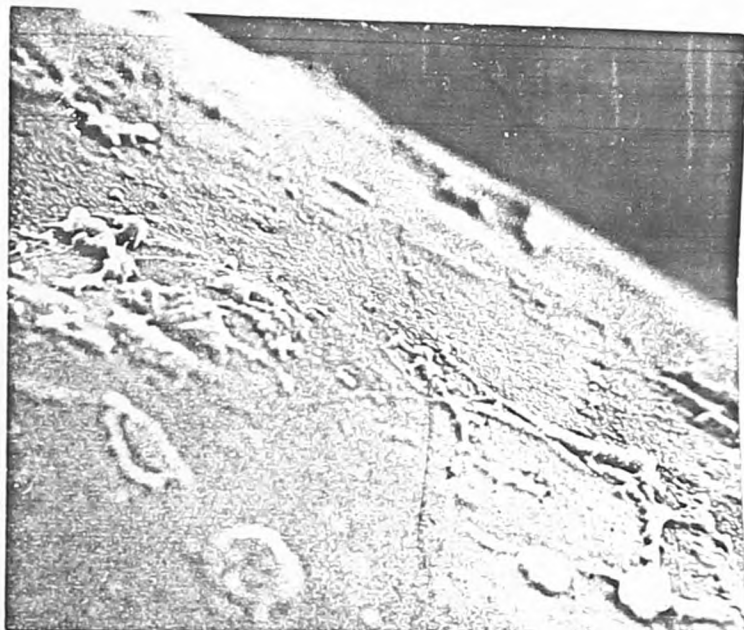


Рис. 17. Сканмикрофотография поверхности ПСС
у больного с эндотоксикозом из 2-й
колонки. Ув. 1500.

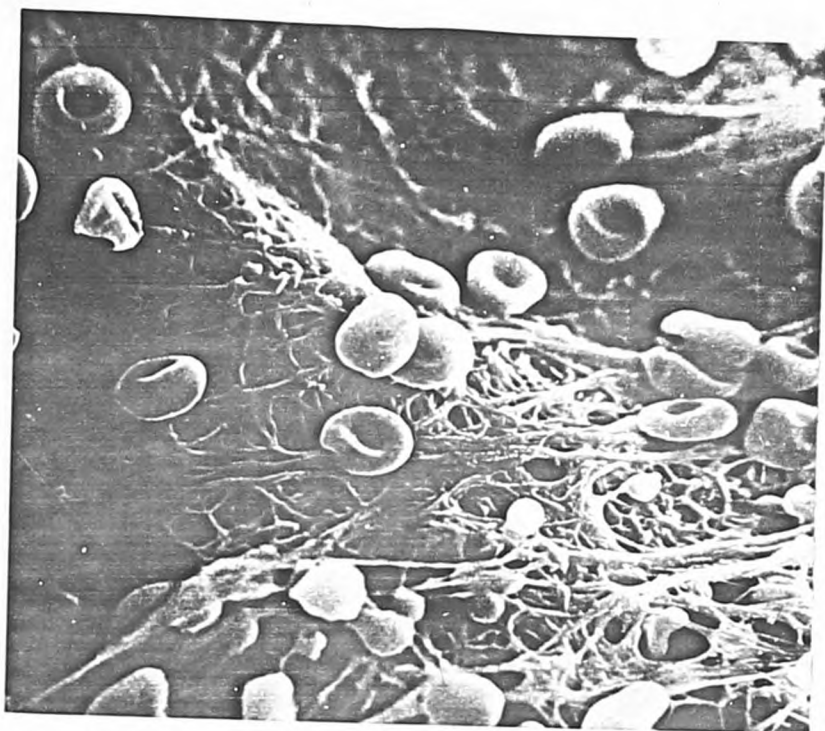


Рис. 18. Сканмикрофотография поверхности ЦНС
у больного с эндотоксикозом.
Ув. 2000.

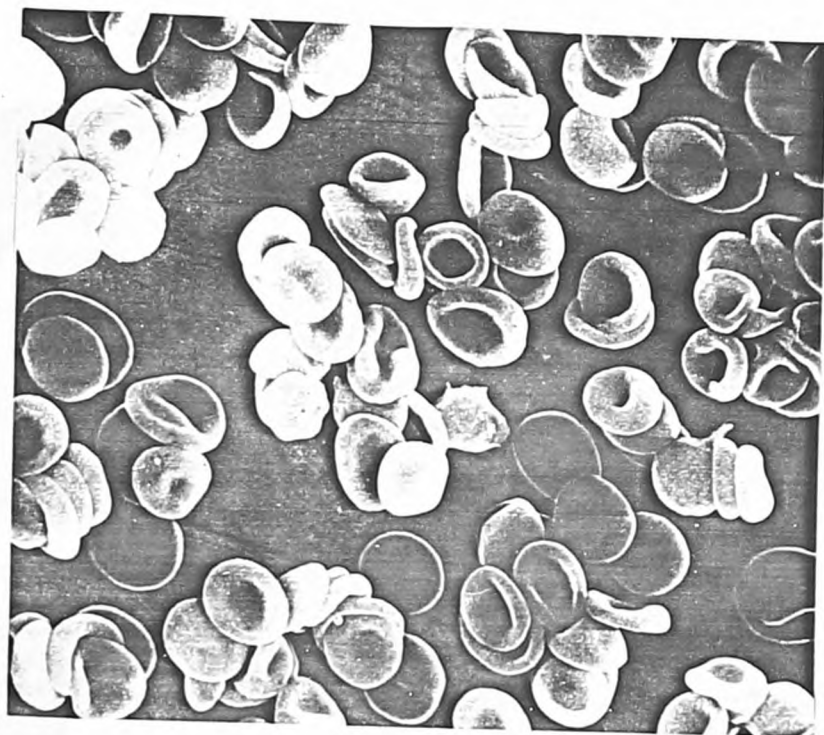


Рис. 19. Сканмикрофотография периферической
крови больного псориазом до ЛМС.
Ув. 1000.

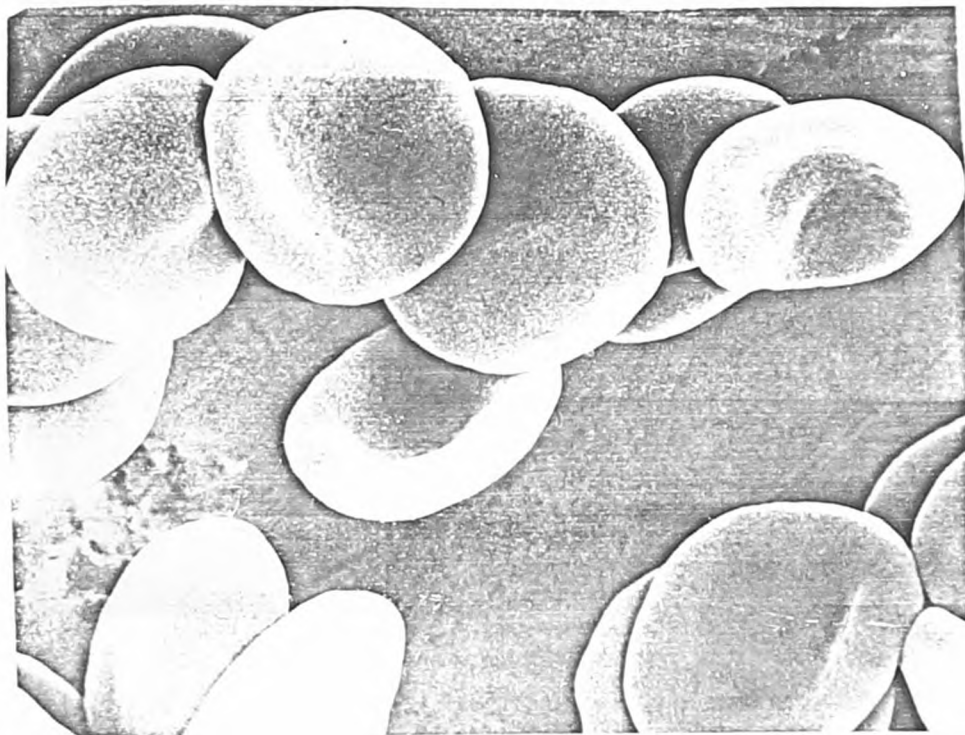


Рис. 20. Сканмикрофотография периферической
крови больного псориазом после ПМС.
Ув. 6000.



Рис. 21. Сканмикрофотография поверхности
гемосорбента СКН-2М после 3-х часов
ГМС у больного псориазом.
Ув. 2000.

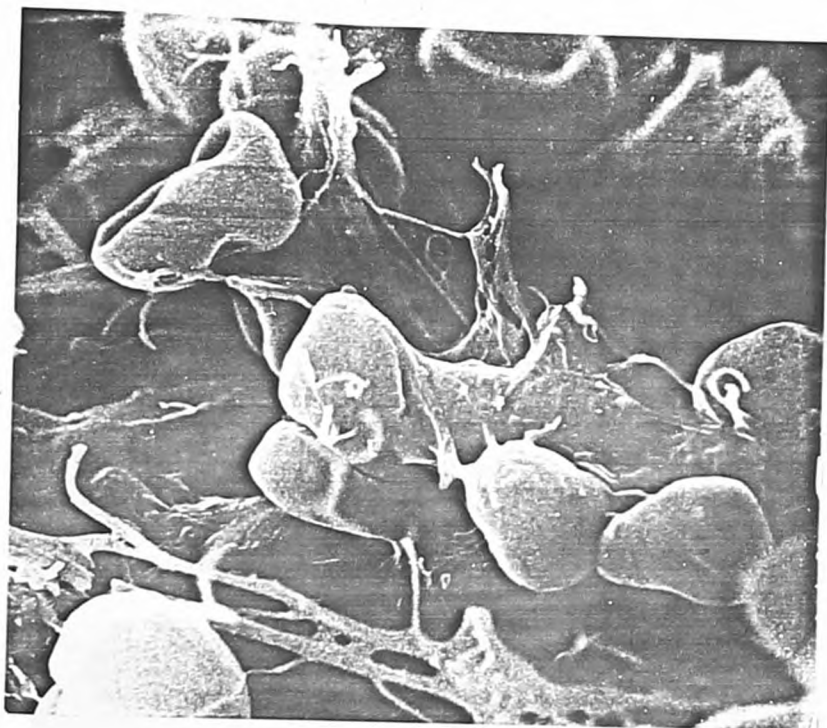


Рис. 22. Сканмикрофотография поверхности гемосорбента СУИС-120 при развитии "тромбоза" колонки у больного псориазом. Ув. 3000.

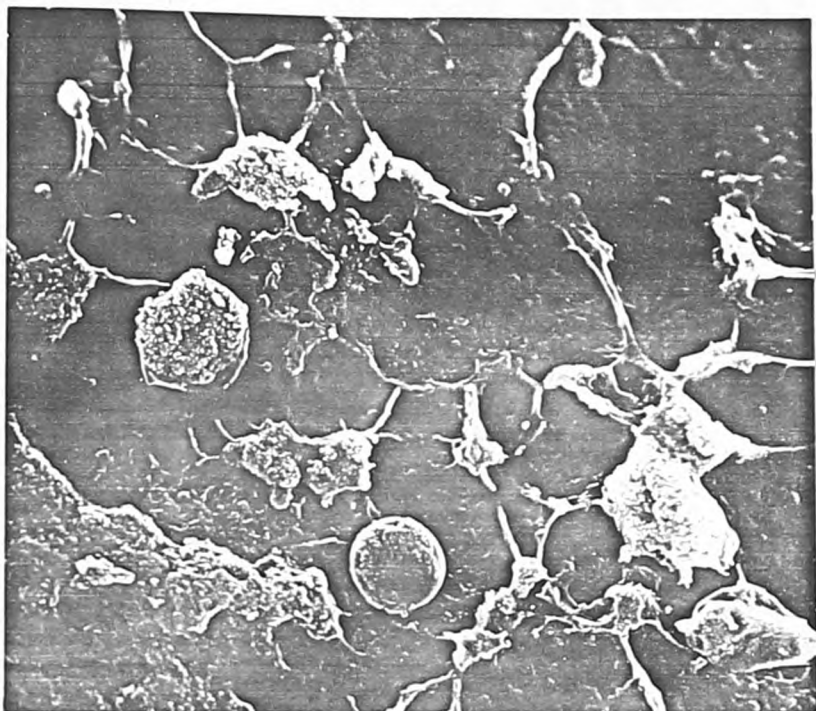


Рис. 23. Сканмикрофотография поверхности
гемосорбента КАУ-60 через 30 минут
ИМС у больного псориазом.
Ув. 3000.

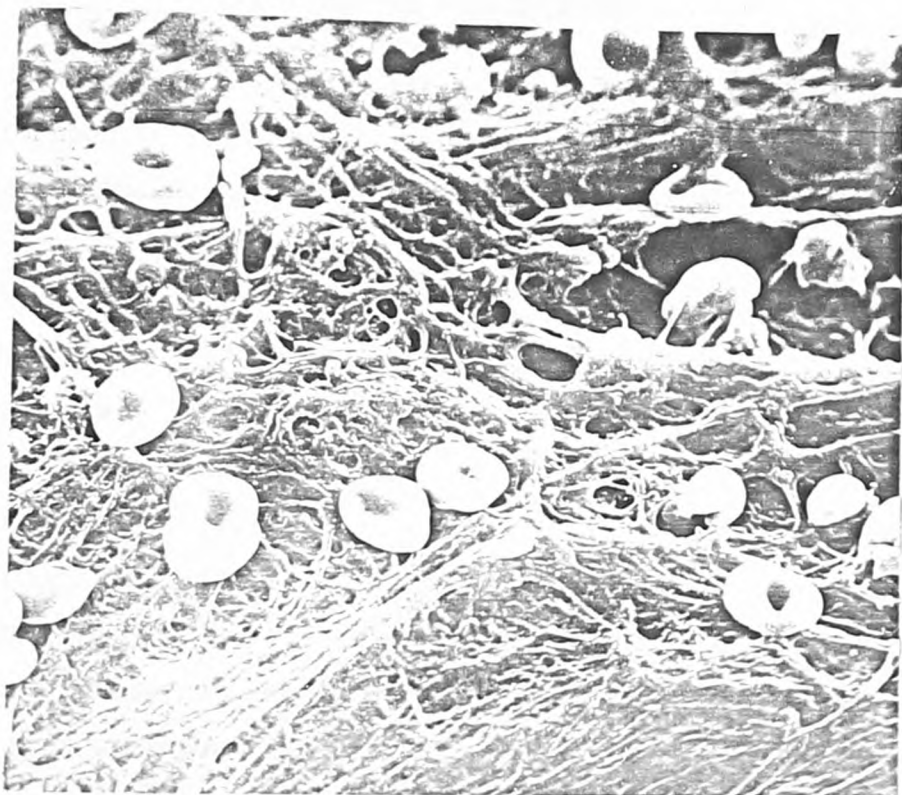


Рис. 24. Сканмикрофотография поверхности
гемосорбента КАУ-60 через 90 минут
ПМС у больного псориазом.
Ув. 2000.

Глава 4

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Не вызывает сомнения, что одним из основных вопросов успешного проведения операции гемосорбции является проблема сохранения стабильности гемодинамических показателей на протяжении всего периода гемоперфузии. В то же время [12, 20, 23, 40, 85, 92, 107, 134, 216] многие авторы отмечают, что на различных этапах гемосорбции имеют место нарушения гемодинамики, вплоть до развития коллапса. Указывают, что наиболее часто эти явления встречаются в первые 30–45 минут операции. Высказываются различные возможные причины [85, 114, 116, 292, 298, 296, 306], обуславливающие подобные нежелательные отклонения гемодинамики в процессе гемосорбции. Между тем, ни одна из этих причин не подвергалась тщательному целенаправленному изучению с целью подтверждения достоверности предполагаемых доводов. Нет также убедительных сведений об изучении этих вопросов в экспериментальных исследованиях. В то же время, нельзя от экспериментов ожидать достаточно объективных критериев, подтверждающих или наоборот отрицающих те или иные предположения о причинах гемодинамических отклонений. Естественно, что ничто другое, как только направленные клинические исследования могут раскрыть некоторые тайны нарушения гемодинамики, наблюдаемые многими специалистами, работающими в области гемосорбции.

Поэтому следовало в первую очередь разрешить вопрос, какой избрать объект контроля для изучения поставленных задач. Найти такой объект сравнения, который клинически отличался бы только тем, что в отличие от уже скомпрометированной тяжелым

патологическим процессом гемодинамикой у больных с экзо- и эндотоксикозами, исходная гемодинамика у объекта сравнения (контроля) была бы всегда постоянно стабильной и ни в какой мере не зависела бы от основного заболевания. Не требует доказательств, что объектом сравнения не могут быть здоровые люди, так как гемосорбция это серьезное оперативное вмешательство с возможными осложнениями и иногда даже тяжелыми последствиями, которые нельзя подвергнуть здорового человека.

Следовательно, в качестве контроля должна быть использована такая группа больных, которым по основному заболеванию может быть показана операция гемосорбции. Вышеперечисленным условиям в полной мере отвечают больные, длительно страдающие псориазом, но без осложнений со стороны висцеральных органов и при условии нормальных показателей гемодинамики.

Исходя из уже ранее высказанных рядом авторов [124, 216, 362] предположений, что нарушения гемодинамики в процессе гемосорбции очевидно вызваны изменениями концентрации некоторых гормонов, мы поэтому избрали больных псориазом в качестве основного контрольного критерия для изучения и подтверждения возможной роли гормонов в механизме развития гемодинамических нарушений.

В доступной нам литературе мы не обнаружили сведений об одновременном исследовании ключевых компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и показателей центральной и периферической гемодинамики до, во время и после гемосорбции у больных вообще и псориазом в частности.

Рисунок 6 подтверждает, что именно в первые 30 минут гемосорбции происходят наиболее выраженные изменения в концентрациях изучаемых гормонов в плазме больных псориазом. Отмечается

резкая активация исходно нормальных концентраций гормонов РААС, особенно ее вазоконстрикторного компонента ангиотензина I, значения которого в первые 15 минут операции максимально повышены ($P < 0,001$) по сравнению с нормальным уровнем. В последующие 30 минут наблюдается максимальная активация альдостерона ($P < 0,001$) и АРП ($P < 0,001$). Такая динамика компонентов РААС характерна для стрессовой ситуации [63,79,326,334] и сопровождается повышением артериального давления, преимущественно за счет увеличения общего периферического сопротивления, учащения ЧСС со снижением СВ и СИ, что и было отмечено в наших исследованиях (рис. 5). Повышение активности альдостерона, очевидно, сопровождается и одновременным увеличением концентраций АДГ [208,266,283,290,314], вызвано стремлением адаптационных систем организма скомпенсировать и удержать на должном уровне объем циркулирующей крови (ОЦК) в период экстракорпорального кровообращения.

Следовательно, наибольшими изменениям в первые 30 минут операции подвергнуты показатели, отражающие тонус сосудов в бассейне микроциркуляции (рис. 5), которые, как известно [297,317,359], в первую очередь контролируются вазоактивными компонентами РААС – ангиотензином II и СНС – катехоламинами. Другими словами, организм за счет некоторого ухудшения периферического кровообращения старается сохранить в неизменных границах показатели центрального кровообращения, то есть наличие уже ранее описанный эффект централизации кровообращения [85,114]. Можно предположить, что описанный в литературе [12,20,23,40,85,92,107] и наблюдаемый нами феномен падения давления на момент подключения экстракорпоральной системы связан с тем, что организм в ответ на внезапно возникшую стрессовую ситуацию сразу функционально не готов компенсировать свое кровообращение в но-

вых для себя условиях, которые к тому же еще сопровождаются активной адсорбцией на угле компонентов РААС и других биологически активных соединений. Степень адсорбции при этом находится в прямопропорциональной зависимости от начальной скорости перфузии крови через экстракорпоральную систему. Неудивительно поэтому, что [105,106] в начале эры клинического применения гемосорбции, когда скорости кровотока через массообменник составляли порядка 200-350 мл/мин, отмечал как один из устрашающих факторов метода развитие гипотензии на первых 10 минут гемоперфузии. Позднее же [133,134,279,375] было обнаружено, что при уменьшении скоростей перфузии через адсорбенты снижалось и количество случаев выраженной гипотензии.

Наши эксперименты "in vitro" и клинические наблюдения показали, что максимальная адсорбция вазоактивных компонентов РААС и СНС происходит в первые 30 минут гемосорбции и часто сопровождается транзиторной гипотензией, вызванной дефицитом вазоактивных гормонов. В отдельных случаях состояние больного требует коррекции вазопрессорами, глюкокортикоидами и плазмозамещающими растворами [12,20,40,92,113].

К 50-60 минуте работы I-й колонки ОПС и AL_d возвращаются к исходным значениям, но при этом не ухудшаются показатели центральной гемодинамики. Это тесно коррелирует ($r = 0,65$) с уменьшением концентрации AI со 112 до 100 пг, но на фоне сохранения на высоких цифрах концентраций альдостерона 225 пг ($r = 0,76$), который на данном этапе гемосорбции берет на себя, очевидно, одну из ответственных ролей за сохранение адекватного ОЦК [266, 267,275], а, следовательно, и за стабильность параметров центральной гемодинамики [275,290,317].

С 50 минуты операции намечается сначала снижение, а с

90-й минуты — существенное падение сорбционной емкости массообменника (табл. 10). И именно этот период гемосорбции характеризуется наиболее стойкими показателями центральной и периферической гемодинамики. Он характеризуется развитием плато сорбционной активности по отношению к АІ, альдостерону и АРП. Обращает на себя внимание, что клиренс по АІ в течение 180 минут перфузии І-й колонки снижался постепенно, в то время как для альдостерона и АРП критической точкой оказалась 50-60-я минуты перфузии, после которых сорбционная активность сорбента по отношению к ним резко падает.

Неожиданные данные на 120-й минуте перфузии І-й колонки получены при анализе клиренса АРП и в ряде случаев альдостерона. Примерно в 10% случаев для альдостерона и 30% для АРП показатели клиренса оказались в этот период отрицательными. Подобные данные приведены и Кокот с соавт., 1979 [301] при использовании массообменников "Adsorba 300 C" и "Gambro". При этом клиренс АРП был $-36,6 \pm 28,2$ мл/мин при скорости кровотока 200 мл/мин. Авторы объясняют это смывом с поверхности сорбента части адсорбированного гормона.

Из наших экспериментов "in vitro" следует, что сначала происходит насыщение сорбента веществами с малой м.м., то есть для альдостерона, а затем АРП (рис. 4). Клинические наблюдения динамики снижения клиренса гемосорбентов по отношению к веществам, существенно отличающихся по значению м.м., могут показаться на первый взгляд необъяснимыми и противоречащими нашим экспериментальным данным, которыми была установлена обратно пропорциональная зависимость между м.м. сорбата и степенью его поглощения активированным углем. Между тем известно, что альдостерон циркулирует в плазме крови преимущественно в виде своей транспортной

формы [223,275] , в связанном состоянии с альбумином, м.м. которого около 60000 Д. Последнее в полной мере объясняет относительно быстрое насыщение сорбента альдостероном и падение его клиренса, что ни в коей степени не противоречит результатам эксперимента. Экспериментами "in vitro" (рис. 3) было также показано, что повышение в сорбате концентрации глобулина более 50 мкг/мл (использованного нами в качестве условного аналога различных форм ренина с м.м. от 16000 до 180000 Д) вызывает двоекратное увеличение его адсорбции. Это также совпадает с результатами клинических наблюдений по клиренсу АРП и альдостерона (его транспортной формы), указывающими на быстрое насыщение сорбента веществами с большой м.м. при их возрастающих концентрациях в циркулирующей крови.

Данные по клиренсу АРП и альдостерона интересны, с нашей точки зрения, и с другой стороны. Как известно [116,307,308] , на 30-45 минуте гемосорбции часто возникают ознобы при условиях хорошего кровотока, адекватной гепаринизации, отсутствии нарушений электролитного баланса и введения жидкости или медикаментов. По нашим данным в 26% случаев ознобы чаще всего проявляются к 90-120 минутам работы I-го массообменника. Ознобы сопровождаются вторичным падением давления (первоначально давление на короткое время повышалось), бледностью, акроцианозом, затруднением дыхания, падением СВ, МОК, СИ и подъемом СПС. Такое совпадение клинической картины и данных по клиренсу АРП и альдостерона приводят к мысли, что их адсорбция может служить своеобразным маркером адсорбции также и других белковых соединений с аналогичной м.м.

Радиоиммунологическая методика определения веществ имеет большую разрешающую способность и точность определения, что

позволяет уловить любые изменения в концентрации гормонов до и после колонки. Следовательно, при экстраполяции этих данных на возможный клиренс других биологически активных белков можно ожидать аналогичную картину их сорбции.

Исходя из вышеизложенного, можно предположить, что начиная с 90 минуты гемоперфузии с поверхности угля очевидно происходит частичная десорбция в протекающую кровь, как в случае с АРП и альдостероном, собственных белковых соединений, но, по-видимому, с уже измененной пространственной структурой [116, 209, 348]. Подобные белковые субстанции способны вызвать в организме сенсibilизирующее воздействие по типу аллергической реакции с активацией серотонин-гистаминовой системы, воздействие которой на сердечно-сосудистую систему мы регистрируем в виде повышения ОПС, ЧСС и падения СВ и СИ.

Ранее Leber 1977 [306] высказал мнение, что возможной причиной ознобов может быть наличие дефектных клеток в оттекающей крови после колонки, что вызывает выделение из них гистамина и серотонина. Однако наши исследования на СЭЛ (рис. 11, 12) не подтвердили наличие в оттекающей из колонки крови агрегатов или разрушенных форменных элементов крови. В тоже время, полностью исключить такой механизм развития ознобов нельзя, так как исходя из рис. 15 видно, что на поверхности угля наблюдается задержка измененных, поврежденных эритроцитов и их обломков, которые могут быть источниками выделения вазоактивных соединений.

Появление ознобов после 1,5–2 часов работы колонки может служить одним из критериев, указывающим на необходимость смены массообменника (рац. предложение № 2389 от 30.11.82 "Способ профилактики аллергических реакций в процессе лечения больных с

псориазом и миастенией".

При подключении второго массообменника в первые 10-20 минут не отмечены сколько-нибудь существенные отклонения от гемодинамики наблюдаемой на завершающем этапе работы I-й колонки. По-видимому, это можно объяснить тем, что переключение кровотока на 2-й массообменник не вызывает характерной стрессовой реакции на подключение, которая имела место на начальном этапе работы I-й колонки. Подключение 2-й колонки не сопровождается дополнительной потерей крови в гемосорбционную систему, неизбежной при работе с I-й колонкой, что, естественно, исключает одну из причин активации РААС (неизменным сохраняется уровень альдостерона и АРП в крови больных). Между тем, подключение 2-го массообменника все же вызывает напряжение адаптационных систем организма, проявляющейся в увеличении в крови больных ангиотензина, наиболее мобильного фактора, регулирующего систему РААС. Тем более, что при завершении гемосорбции на I-й колонке возникает еще и искусственный условный дефицит ангиотензина, обусловленный его постепенной и последовательной адсорбцией (рис.6).

Сорбция вазоактивных компонентов побуждает гормональную систему по закону обратной связи продуцировать дополнительное количество гормонов [79,290,291,297,305]. Это положение нашло свое объективное отражение в умеренных гемодинамических сдвигах на протяжении первого часа работы 2-й колонки. Повышенная концентрация АІ, превышающая даже аналогичные значения при работе I-й колонки, проявилась в незначительном повышении ОПС и СВ к 60 минуте операции, что повело за собой естественную склонность к брадикардии.

Весь последующий процесс гемосорбции на 2-й колонке характеризуется стабильной центральной и периферической гемодина-

микой. Такая картина гемодинамических показателей совпадает с уменьшением клиренса гормонов и их концентрации в плазме больных. Исключение, пожалуй, составляет концентрация АРП, которая сохраняет даже тенденцию к росту своих значений, удерживаемую на протяжении всей операции гемосорбции. Мы объясняем это фактом более активной сорбции ингибиторов секреции ренина, каковыми, как известно [361], являются AI, AII, AIII, альдостерон и катехоламины, молекулярные веса которых намного меньше, чем АРП, что создает благоприятные условия их адсорбции на протяжении практически всей операции гемосорбции, тогда как период адсорбции для АРП завершается к 60-90 минутам (рис. 6). Другим мощным фактором стимуляции секреции АРП, по всей видимости, может также служить отмеченная авторами активация фибринолитической системы при гемосорбции [99,177,376], которая, как известно [252, 254,286,293,319], вызывает превращение неактивного ренина в активный.

Обращает на себя внимание клиренс факторов РААС в процессе работы 2-й колонки. Из табл. 10 видно, что сорбция этих гормонов была выражена в большей степени и более длительно по времени, чем при перфузии 1-й колонки. Даже на 3-м часу работы массообменника клиренс был практически в два раза выше, чем в соответствующий период работы 1-й колонки. При этом следует отметить, что наиболее стабильная сорбция, причем на протяжении работы обеих колонок, была выявлена для полипептида AI (м.м. 1200 Д).

Высокие сорбционные возможности 2-й колонки объясняются анализом ультраструктуры поверхности сорбента на СЭМ (рис. 17). После 3-х часов гемосорбции мы практически не обнаруживали на поверхности сорбента форменных элементов и фибрина, что, естест-

венно, существенно повышает адсорбционную способность углей по отношению к различным веществам, циркулирующим в крови больных. Результаты СЭМ отчетливо подтверждают данные по клиренсу для АРП, сорбция которого, в отличие от I-й колонки, сохранялась при работе 2-й на протяжении 3-х часов ее перфузии (рис. 6, табл. 10).

Повышенная сорбция альдостерона на 2-ом массообменнике, по всей видимости, может быть в какой-то мере объяснена и отмеченным в наших исследованиях уменьшением к концу гемосорбции концентрации альбумина в плазме ($P < 0,05$). Последнее создает дополнительные условия для более полного извлечения данного гормона из крови, так как в плазме увеличивается количество несвязанного с альбумином альдостерона.

Равномерная и повышенная сорбция факторов РААС на протяжении работы 2-й колонки и отсутствие феномена десорбции, по нашему мнению, является достаточным подтверждением высказанного выше предположения, что озноб при работе I-й колонки это результат десорбции структурно измененных белковых субстанций с поверхности сорбента. Отсутствие в процессе перфузии 2-го массообменника ознобов предотвращает появление дополнительных факторов, способствующих нарушению стабильности гемодинамики. Результаты центральной и периферической гемодинамики при работе 2-ой колонки (рис. 5), отчетливо отражают это положение.

По мнению большинства авторов [4,24,30,55,90,108,122,129,145], лечение гемосорбцией больных псориазом не оказывает значительных изменений на форменные элементы крови, белковые фракции, электролитный состав плазмы. Однако, ими же указывается, что происходит на 30% от исходного уровня уменьшение количества форменных элементов крови и в большей степени

тромбоцитов. Авторы объясняют этот факт их адсорбцией на поверхности активированного угля. В тоже время, все эти изменения в составе форменных элементов крови возвращались на 2-3-и сутки после гемосорбции к дооперационным значениям. Подробная картина в отношении эритроцитов и тромбоцитов обнаружена и в наших исследованиях (табл. II). Со стороны лейкоцитов и лейкоцитарной формулы выявлена тенденция к увеличению непосредственно сразу после гемосорбции числа лейкоцитов ($P > 0,05$). При анализе лейкоцитарной формулы установлено, что гемосорбция на сорбентах КАУ, СКН и СУГС вызывает повышение количества палочкоядерных ($P < 0,05$) и сегментоядерных ($P < 0,05$) нейтрофилов с одновременным уменьшением лимфоцитов ($P < 0,05$). В послеоперационном периоде происходит восстановление исходного количества лейкоцитов, но при этом сохраняется на сниженном уровне условные значения лимфоцитов.

Повышение количества лейкоцитов и их гранулированных формы объясняем неспецифической реакцией организма на контакт крови с чужеродным веществом, каковым несомненно является гемосорбент. Следует отметить, что эти изменения в большинстве случаев наблюдаются на момент самой гемосорбции и претерпевают быстрое обратное развитие в ближайшие часы после завершения операции. Снижение количества лимфоцитов отражает иммунодепрессивный механизм гемосорбции на иммунозависимый патологический процесс [14, 54, 55, 78, 84, 108].

Незначительное уменьшение количества эритроцитов и тромбоцитов, по нашим данным, с использованием СЭМ (рис. 21, 23) обусловлено фактом их сорбции на поверхности сорбента. При этом важно то, что преимущественно сорбируются дегенеративно измененные и старые формы эритроцитов, а со стороны тромбоцитов сорби-

рутся, по всей видимости, наиболее активные их формы, главным образом ответственные за процесс тромбообразования. Между тем, снижение тромбоцитов до 20-30% после гемосорбции ряд авторов [133,134,182,200,206,346] объясняют депонированием тромбоцитов в процессе операции и восстановление через 24 часа их исходного уровня - обратным выходом в общий кровоток. Задержка части лейкоцитов также, как и тромбоцитов, по всей видимости, происходит преимущественно за счет наиболее функционально подготовленных к отражению внешней агрессии форм, что в свою очередь вызывает активацию белого ростка крови с увеличением палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов.

Мы, как и другие авторы [4,24,30,55,90,129], не отмечали статистически достоверных изменений в показателях гемоглобина, гематокрита, фибриногена, общего белка плазмы и КЩР (табл. I2). Однако, нами выделены некоторые сдвиги отдельных составных частей этих показателей, которые при рассмотрении их с позиций всего комплекса изменений гомеостаза могут представлять интерес. Прежде всего, это касается отмеченного после гемосорбции увеличения HbO_2 венозной крови ($P > 0,05$). По всей видимости, это связано с преимущественной адсорбцией дегенеративно измененных форм эритроцитов, что способствует повышению функциональной активности неизмененных, здоровых эритроцитов по отношению к связыванию кислорода. С другой стороны, удаление измененных патологических эритроцитов улучшает кровоток в микроциркуляторном русле. Возможно, что увеличение HbO_2 в некоторой степени связано и с освобождением мембраны эритроцитов от блокирующих ее факторов (липидов, белков, аутоиммунных веществ) [108,206]. Увеличение HbO_2 венозной крови закономерно вызвало и некоторое закисление плазмы (табл. I2).

Заслуживает внимания, как уже указывалось выше, и снижение уровня альбумина после гемосорбции ($P < 0,05$). Учитывая, что альбумин является транспортной формой для большинства гормонов [223] естественно предположить, что с адсорбцией альбумина будет высвобождаться и повышаться, как в процессе гемосорбции, так и в ближайшем послеоперационном периоде концентрация свободной фракции альдостерона. Этим, в какой-то мере, как нам кажется, можно объяснить более стабильный уровень альдостерона при подключении 2-го массообменника, несмотря на то, что его клиренс в первые 30 минут гемоперфузии был максимальный за всю процедуру операции.

В литературе имеются многочисленные [6, 53, 71, 80, 83, 114, 123, 124, 127, 143, 146, 147, 152, 170, 173, 192, 198, 216, 222, 225, 229, 270, 280, 292, 301, 316, 338, 362, 375] сведения, что гемосорбенты, как отечественные, так и зарубежные обладают высокой адсорбционной способностью к альдостерону и ряду других гормонов (адреналину, кортизону, тироксину и др.). Наши исследования показали, что физиологическое значение альдостерона в процессе гемосорбции нельзя рассматривать в отрыве от других функциональных компонентов РААС. Как мы установили, они оказывают существенное влияние на гемодинамику в условиях экстракорпоральной перфузии, тесно взаимодействуя между собой.

Следовательно, мы выявили исключительную важность регулирующей роли РААС на физиологию кровообращения у больных, подвергнутых гемосорбции. При этом убедительно доказана прямая зависимость между функциональным состоянием РААС и гемодинамикой, заведомо некомпрометированной у больных псориазом.

А как же влияет гемосорбция на систему кровообращения у больных с тяжелыми токсикозами, у которых нарушения гемодинами-

ки часто являются одним из превалирующих симптомокомплексов?

Как видно из рис. 7 и 8, у больных с токсикозами (2-я группа больных) в отличие от больных псориазом дооперационное состояние РААС и гемодинамики может характеризоваться типичной стрессовой реакцией, вызванной основным патологическим процессом [63,153,219,221,227,242,243,244,249,265,303,326,344,361]. Это выражается статистически достоверном повышении АІ, альдостерона и АРП ($P < 0,001$) и увеличении ОПС, ЧСС при падении СВ ($P < 0,001$). Подключение гемосорбционной системы закономерно вызывает еще большую стрессовую нагрузку на РААС, что выражается в резком повышении в 1,5–2 раза АІ, альдостерона и АРП в первые 30–60 минут. Следовательно, в первые 30 минут операции и со стороны показателей гемодинамики правомочным было бы ожидать усиление стрессового типа реакции на подключение дополнительной емкости к сосудистому руслу больного, как было выявлено в I-й группе больных. Однако, как видно из рис. 7, мы обнаружили парадоксальную реакцию со стороны сердечно-сосудистой системы в этот период гемосорбции: происходило статистически достоверное падение ($P < 0,001$) ОПС, АД_д и АД_с и ЧСС ($P < 0,05$). Коэффициент обратной корреляции между данными динамики гормональных и гемодинамических показателей был достаточно высоким ($r = 0,75$). Таким образом, налицо феномен срыва системы адаптации, которого мы не наблюдали у больных I-й группы.

Какую-то долю участия в нарушении гемодинамики можно отнести на счет исходно сниженных концентраций общего белка плазмы ($P < 0,05$), альбумина ($P < 0,05$) и глобулинов ($P < 0,05$) у больных с токсикозами, что сопряжено с возможными сдвигами онко-осмотического равновесия.

Изменения центральной и периферической гемодинамики во 2-й группе имеют свои особенности по сравнению с 1-й группой. Из рис. 5 и 7 видно, что во 2-й группе, в отличие от 1-й, в первые 10-15 минут гемоперфузии происходит падение значений ОПС, АД_д и АД_с и ЧСС на фоне одинакового клиренса с 1-й группой вазоактивного компонента РААС ангиотензина ($P > 0,05$) (табл. 10 и 13).

Удаление из циркулирующей крови вазоактивных компонентов РААС и, по всей видимости, СНС, уже само по себе происходит на фоне крайней мобилизации адаптационных возможностей сердечно-сосудистой системы, направленной на поддержание сколько-нибудь полноценной перфузии тканей в условиях тяжелой токсемии. На это косвенно указывает хотя бы исходно повышенный показатель ЧСС ($P < 0,001$) и уменьшенный СВ ($P < 0,001$) по сравнению с нормой. Значительное повышение содержания АІ у больных 2-й группы, т.е. в состоянии напряжения всех регуляторно-адаптационных систем, объясняется активным стремлением РААС в любых условиях сохранить более или менее устойчивую гемодинамику. Однако, чем выше концентрация АІ, тем интенсивнее он адсорбируется в массообменнике [134]. Естественно, что компенсаторные возможности при этом существенно страдают и это проявляется в снижении на первом этапе показателей ОПС, АД_д и АД_с (рис. 7). Тем временем, попытка организма скомпенсировать сложившееся положение вещей приводит к дополнительному выделению АІ, в связи с чем высокий уровень концентрации в кроови задерживается по времени на 40-50 минут по сравнению с 1-й группой. Следовательно, организм у данной категории больных не успевает быстро и своевременно восполнить необходимые концентрации вазоконстрикторных гормонов РААС на одновременно возникшие два дополнительных стрессовых фактора - подключение экстракорпоральной системы и адсорбцию вазоконстрик-

торов РААС, т.е. период адаптации центральной и периферической гемодинамики занимает более значительное время – до 60 минут.

Столь же парадоксальной на 10–15 минутах ПМС является и динамика показателя ЧСС – по всем законам гемодинамики [39,167] следовало ожидать его увеличения, а не урежения при падении АД_с и АД_д и уменьшении СВ и СИ (рис. 7). Механизм такой реакции можно объяснить фактом, что у больных токсемией частично блокированы β -адренорецепторы [169,324], что задерживает адекватную реакцию сердечно-сосудистой системы на дополнительную, вызванную гемосорбцией, стрессовую ситуацию.

Таким образом, у больных с токсикозом подключение массообменника вызывает со стороны регуляторно-адаптационных механизмов сердечно-сосудистой системы первоначальную парадоксальную и последующую замедленную, но адекватную ответную реакцию на дополнительные стрессовые факторы, в том числе и на адсорбцию вазоактивных компонентов РААС и, по всей видимости, синергично с ней функционирующих факторов СНС.

К концу периода работы 1-й колонки происходит постепенная стабилизация показателей центральной и периферической гемодинамики и компонентов РААС, что мы объясняем снижением уровня токсемии и связанное с этим улучшение функций вышеупомянутых регуляторно-адаптационных систем организма [294,328,329].

На фоне снижения интоксикации переключение кровотока на 2-ю колонку вызывает у этой группы больных сходные изменения гемодинамики, как при работе 1-й колонки, но степень их проявления значительно меньше. Как видно из табл. 13, данные клиренса для АІ 2-й колонки были выше, чем при работе 1-й колонки (табл. 10) на 16,20,29,50% соответственно для 10,60,90 и 180 минуте гемосорбции. Логично было ожидать более значительные изменения ге-

модинамики в первые 30 минут перфузии 2-го массообменника, однако этого мы не наблюдали. Это объясняется нами тем, что в процессе 3 часов гемосорбция на I-й колонке значительно снижает уровень интоксикации (время жизни парameций удлиняется на 1,5-2 минуты и на 15-25% уменьшается уровень средних молекул), что приводит к более адекватному функционированию всех органов и систем в ответ на возникающий "сорбционный стресс" при подключении 2-го массообменника. Как и в I-й группе больных, здесь также имеет большое значение постоянно повышенный уровень АРП, создающий более выраженный эффект воздействия АІ, АІІ и катехоламинов на соответствующие рецепторы в сосудистой стенке [221, 267, 290, 356].

Учащение в процессе гемосорбции ЧСС тоже следует рассматривать как следствие улучшения или восстановления регуляторно-адаптивной реакции сердечно-сосудистой системы на фоне снижения уровня суммарной токсичности плазмы, обусловленной гемоперфузией. Учащение сердечных сокращений при сохранении на низком уровне СБ и СИ оказывается фактором, существенно поддерживающим центральную и периферическую гемодинамику в условиях сохранения на достаточно высоком уровне суммарной токсичности плазмы.

Максимальный уровень компонентов РААС в крови задерживается по времени с момента своего возникновения, отличаясь тем самым, от максимальных их всплесков в группе сравнения (рис. 6 и 8). Для АІ на 40-ой минуте, для альдостерона длительно и постепенно нарастающая концентрация при отсутствии различий в динамике для АРП, но наличии значительно больших его концентраций в крови во 2-й группе.

Такая диссоциация функционального состояния РААС у больных с токсикозом может быть объяснена не только компенсаторным меха-

низмом. Известно [128,150,231,324], что при экзо- и эндотоксикозах в плазме интенсивно накапливаются токсические продукты, которые уменьшают или блокируют активность многих ферментативных процессов. Следовательно, можно предположить, что и каскад превращений в РААС может быть замедлен или блокирован. Прежде всего это касается функциональной активности ключевого органа РААС – печени, единственного органа, где происходит образование ренин-субстрата [349,351,354,361]. От нее зависит также начальный этап каскада превращений РААС в плазме – превращение неактивного ренина плазмы в активный, механизм которого зависит от сульфгидрилсодержащего фермента, источником которого также является печень [293]. Может быть подавлена и активность ангиотензинпревращающего фермента – цинкосодержащего гликопротеида, содержащегося в эндотелиальных клетках сосудов легких, проксимальных канальцах почек и в плазме [260,261].

Нельзя оставить без внимания факт значительного увеличения клиренса компонентов РААС у больных 2-й группы. Из табл. 10 и 13 видно, что клиренс компонентов РААС выше во 2-й группе с максимальным значением на 10 и 60 минутах гемосорбции. Следовательно, по принципу обратной связи, организм будет стремиться восполнить в циркулирующей крови адсорбированные гормоны до тех пор, пока они ощутимо для него удаляются из плазмы. Во 2-й группе это наступает с 60 минуты для АІ и с 90-й для альдостерона.

Анализ клиренса АІ и альдостерона в 1-й и 2-й группах (табл. 10 и 13) выделяет четкую последовательность механизмов активации РААС при операции гемосорбции. На момент подключения гемосорбционной системы основным фактором, стимулирующим РААС, является сам факт подключения дополнительной емкости к сосудистому руслу больного. Этот механизм активации РААС занимает по

времени очень короткий период - не более 5 минут, а степень его воздействия на РААС зависит от начальной скорости кровотока и объема гемосорбционной системы, также, как это имеет место [221, 242, 290, 303, 363] при активации РААС в условиях геморрагии, когда решающее значение имеет скорость и объем кровотока. Следующий период активации РААС находится в прямой зависимости от клиренса ее компонентов. Так, при сопоставлении данных клиренса АІ и альдостерона (табл. 10 и 13) с графиком динамики АІ и альдостерона в плазме больных в 1-й и 2-й группах (рис. 6 и 8) отчетливо видна прямопропорциональная зависимость. Как только клиренс АІ уменьшается ниже среднего значения - 25 мл/мин, а альдостерона ниже 21 мл/мин, так сразу происходит уменьшение степени активации РААС в организме больных. Этот механизм зависит и от периода полураспада компонентов РААС. Так, для АІ он равен 2-5 минутам, а для альдостерона 30-40 минутам [267, 341]. Наши исследования подтверждают более высокую мобильность АІ - пик его максимальных концентраций опережает пик альдостерона в обеих группах на 40-60 минут. Такое "запаздывание" в повышении уровня альдостерона в крови объясняется тем, что выделение этого минералокортикоида, как известно [315], контролируется гаптотептидом АІІІ, который, в свою очередь, образуется через каскад превращений из декапептида АІ в октапептид АІІ, то есть непосредственно зависит от более ранней активации вазоконстрикторного звена РААС - ангиотензина (рис. 1).

Кроме всего перечисленного, следует учитывать и тот факт, что через 60 минут операции при скорости кровотока 80 мл/мин очищению от токсических продуктов подвергается один объем крови (ОЦК), а следовательно, существенно улучшается и механизм адаптации организма к условиям гемосорбции. В то же время, за

счет улучшения функций печени, легких, почек и других органов постепенно возрастают возможности эндогенного клиренса всех избыточно накопившихся в циркулирующей крови биологически активных соединений. Для системы РААС это прежде всего касается дезактивации альдостерона и АДГ, так как известно [80,149,208,266,283,361], что они почти полностью разрушаются при однократном прохождении через печень. Это, по нашему мнению, и объясняет быстрое падение концентрации альдостерона в плазме, начиная с 90 минут гемосорбции, обнаруженное во 2-й группе больных (рис. 8).

Особый интерес вызывает к себе факт постоянного повышения в процессе всей гемосорбции концентрации АРП, как в I-й, так и во 2-й группе больных и возвращение его показателей к дооперационному уровню через 24 часа после операции (рис. 6 и 8). Подобные сообщения о повышении АРП в процессе всей гемосорбции мы встречали в литературе [22,146,147,152,301]. Ранее мы пытались [6,216] объяснить это фактом адсорбции АІ, альдостерона и катехоламинов, выступающих, как известно [80,361], в качестве ингибиторов секреции ренина почками, но определенного объяснения этому феномену нет. Это обусловлено тем, что повышение уровня АРП продолжается и тогда, когда клиренс АІ и альдостерона, а также и самого АРП становится минимальным, то есть к 90–120 минутам работы каждого массообменника. В тоже время концентрация АІ и альдостерона в обеих группах падает, приближаясь к 120 минуте к исходным значениям. Наиболее четко эта тенденция наблюдается во 2-й группе больных. Концентрация же АРП продолжает на этом фоне неуклонно расти. Следует к этому добавить, что период полураспада ренина примерно равен таковому для альдостерона — 40 минут [361]. Ренин, как и альдостерон, также захватывается и

инактивируется печенью [80,249,318], из чего следует, что восстановление функции печени в процессе гемосорбции должно как-то отразиться на концентрации АРП в крови, то есть можно ожидать сходную с альдостероном динамику изменений концентрации АРП. Между тем, реальную корреляцию снижения этих гормонов мы наблюдали только в послеоперационном периоде.

Следовательно, существует какой-то не описанный в доступной нам литературе механизм, стимулирующий систему превращения НРП в АРП, свойственный для экстракорпорального кровообращения в условиях гемосорбции. Имеется сообщение [315,318,326,330], что повышение уровня АРП и альдостерона вызывается уменьшением количества натрия в крови. Однако, нашими многочисленными исследованиями не установлен факт снижения натрия в условиях гемосорбции.

При изучении литературы по патофизиологии РААС, мы встретились с работами, в которых сообщалось, что оральные контрацептивы [252] и лазикс [286,319] усиливают процессы фибринолиза, резко повышает в плазме крови концентрации АРП. Между тем, при гемосорбции существуют мощные, постоянно действующие факторы, приближающие свертывающую систему крови к состоянию близкому острому фибринолизу: тотальная гепаринизация, контакт крови с сорбентом, сорбция факторов свертываемости [70,97,179,184]. Из сказанного следует, что во время гемосорбции в организме больных превалирует фибринолитическая активность, которая, по-видимому, и вызывает постоянный подъем уровня АРП в процессе всей процедуры. Прямым подтверждением нашему доводу может послужить восстановление через 24 часа после операции исходного уровня АРП, что совпадает с нормализацией показателей коагулограммы.

Следует также обратить внимание на некоторые изменения

клинико-биохимических показателей с точки зрения возможной их взаимосвязи с изменениями гемодинамики, гемореологии и РААС.

Как видно из табл. I6, после гемосорбции происходит улучшение оксигенации крови и ее кислородотранспортной функции без изменений содержания количества гемоглобина и числа эритроцитов (табл. I4, I5). Наиболее показательна динамика артериовенозной разницы по кислороду. Обращает внимание повышенное потребление кислорода тканями в процессе гемосорбции, о чем косвенно свидетельствуют более низкие значения HbO_2 в венозной крови и увеличение разницы pO_2 в артериальной и венозной крови [I35, I50]. Следовательно, гемосорбция у больных с токсемией вызывает одновременно: 1 - улучшение кислородотранспортной функции крови (повышение HbO_2); 2 - нормализацию кровообращения в системе микрогемодинамики (увеличение артерио-венозной разницы по кислороду).

Улучшение кислородотранспортной функции, очевидно, обусловлено значительным уменьшением в процессе гемосорбции числа дегенеративно измененных форм эритроцитов в циркулирующей крови (рис. II, I2). Известно [226], что только дискоциты обладают способностью полноценно выполнять функции захвата, переноса и отдачи тканям кислорода. Этому в значительной степени способствует сниженная гемосорбцией степень ацидоза, обеспечивающая [I7, I50, I54] нормализацию кривой диссоциации гемоглобина.

Улучшение кислородотранспортной функции эритроцитов в период гемосорбции некоторые авторы объясняют также повышением процентного содержания высокостойких эритроцитов [206], стабилизацией осмотической и кислотной резистентности [I39], увеличением их дзета потенциала [I79], 2,3 ДФГ, восстановленного глутатиона и появлением молодых форм эритроцитов [I93].

Исследования последних 20 лет [162,167,197,285,332], убедительно показали, что в регуляции микрогемодикуляции принимает участие комплекс основных регуляторно-адаптационных факторов организма: гемодинамический, гормональный и гемореологический.

На основании собственных наблюдений, восстановление кровообращения в бассейне микрогемодикуляции может быть объяснено следующим образом.

На завершающем этапе гемосорбции наблюдается тенденция к нормализации повышенных концентраций вазоактивных гормонов: ангиотензина и альдостерона, что существенно снижает их прессорный эффект на сосуды микроциркуляторного русла (восстанавливается до нормы ОПС) и ведет, как известно [197,285], к улучшению транскапиллярного обмена. Последнее обеспечивает активное выведение токсических метаболитов из тканей и одновременное снижение токсемии, что способствует улучшению параметров центральной гемодинамики - улучшается насосная функция сердца (повышается СВ и СИ) и, закономерно, скорость кровотока на периферии. Нормализация гемодинамических показателей сочетается с улучшением функции деформируемости эритроцитов (рис. II и I2) (снижается количество дегенеративно измененных эритроцитов до 25-45%), это, в свою очередь, ведет к уменьшению, а затем и к полному исчезновению из циркулирующей крови агрегатов эритроцитов [3,45,66]. Последнее сочетается с уменьшением уровня фибриногена и исчезновением из циркулирующей крови продуктов его деградации, а также с уменьшением грубодисперстных белков, в частности, γ -глобулинов [38], которые, как известно [162, 163], являются основным пластическим материалом для образования межэритроцитарных мостиков в процессе агрегации эритроци-

тов.

Таким образом, гемосорбция наряду с детоксикационным эффектом, одновременно вызывает положительное воздействие на кислородотransпортную функцию эритроцитов и все механизмы регуляции микрогемодикуляции. Последнее отчетливо сказывается на повышении функциональной активности легких и сердца - органов, через которые проходит весь объем циркулирующей крови, а также на функциях других органов и систем.

Сопоставляя клиренс по АІ, альдостерону и АРП в І-й и 2-й группах (табл. І0 и І3), четко прослеживается более высокие его показатели во 2-й группе больных, как при работе первой, так и второй колонки, обусловленный высокой концентрацией гормонов РААС ($P < 0,05$ для всех гормонов). Учитывая, что у больных с токсикозами в крови циркулируют в большом количестве различные токсические метаболиты с молекулярной массой от 360 до 50000 дальтон, клиренс исследованных гормонов с м.м. того же диапазона может с успехом использоваться в качестве маркеров для косвенной оценки эффективности гемосорбции по отношению к токсическим веществам, присутствующим в плазме больных 2-й группы.

Известно, что любые сорбенты, в том числе и отечественные [І07, І08, І33, І34, І88], вызывают в период гемосорбции падение числа тромбоцитов на 20-50% от исходного уровня и, по ряду авторов [І07, І34, І72, І88, 327], уменьшение лейкоцитов на 26-45%. При этом авторы [І07, І33, 353] отмечают и улучшение лейкоформулы за счет уменьшения сдвига влево и исчезновения токсической зернистости гранулоцитов.

Материалы наших исследований (табл. І4) свидетельствуют об значительном увеличении сразу после гемосорбции количества палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов у больных 2-й группы,

которые через 24-48 часов возвращаются к исходному до операции уровню. Однако, сравнивать наши данные с данными других авторов трудно, так как в них не указаны периоды исследования формулы крови относительно гемосорбции. Этим, по всей видимости, и объясняются противоречия результатов по количественному и качественному составу лейкоцитов и их формулы после гемосорбции. Поэтому, в работах последних лет внимание исследователей обращается уже больше в сторону изучения функциональной активности лейкоцитов, обусловленных гемосорбцией [26,3678,198,287]. При этом было обнаружено, что после гемосорбции наблюдается снижение функциональной активности лейкоцитов периферической крови [26].

Следовательно, можно предположить, что активированные угли, независимо от технологии производства, категории больных [65,88], методики проведения операции, вызывают однонаправленные изменения не столько в количественном, сколько в качественно-функциональном состоянии форменных клеток периферической крови. Это подтверждается при сопоставлении наших результатов у больных I-й и 2-й групп (табл. II и I4). В обеих группах происходили однотипные изменения количества лейкоцитов, лейкоцитарной формулы, а также эритроцитов и тромбоцитов. Это вызвано, с одной стороны, характерным воздействием поверхности сорбента на форменные элементы при контакте крови с чужеродной средой, а с другой - неспецифической защитной реакцией со стороны организма. Такая реакция со стороны белого ростка крови обусловлена внешней агрессией и стимулирующим воздействием гемосорбции на гемопоэз [198].

В литературе мы не нашли сообщений, отражающих воздействие гемосорбции и применяемых гемосорбентов на изменения форменных элементов крови по данным СЭМ. Имеются единичные сообщения об исследовании поверхности сорбентов [194,289], на поверхнос-

ти которых обнаружена задержка тромбоцитов, эритроцитов, лейкоцитов и фибриногена. Исследования на СЭМ форменных элементов периферической крови в процессе гемосорбции и поверхности гемосорбентов, взятых из колонок после гемоперфузии нами проведены впервые.

При изучении клеток периферической крови до и после гемосорбции у больных группы сравнения мы, вне зависимости от типа применяемого сорбента (рис. 19) не выявили нарушения морфологии мембран эритроцитов (рис. 20). Следовательно, все исследуемые нами гемосорбенты не обладают травматическими свойствами по отношению к форменным элементам крови, то есть являются гемосовместимыми. Однако, иная картина получена нами при исследовании до и после гемосорбции периферической крови больных 2-й группы.

Согласно классификации И.В.Ряполовой и соавт., 1978[158], мы обнаружили в периферической крови больных с токсемией 65-75% дегенеративно измененных эритроцитов. Из литературы известно [10,162,163,296,241,257], что при выраженных токсикозах, независимо от этиологии заболевания, нарушается морфология мембран эритроцитов. При сопоставлении клинико-биохимических данных 1-й и 2-й групп (табл. 12 и 15) с электронно-микроскопической картиной периферической крови (рис. 9 и 10) мы видим, что резкая степень токсичности плазмы, оцениваемая по уровню средних молекул и парамецийному времени тесно коррелирует с увеличением содержания дегенеративно измененных форм эритроцитов у больных 2-й группы ($r = 0,89$). После первого сеанса гемосорбции имеет место снижение суммарной токсичности плазмы по парамецийному тесту ($P < 0,05$) и уровню средних молекул ($P < 0,05$), но их значения чаще всего еще остаются повышенными и

не достигают даже границ нормы ($P < 0,05$). Однако данные СЭМ в это же время указывают на значительное уменьшение дегенеративно измененных эритроцитов, вплоть до нормального уровня - 25% (рис. II и I2). Такое несовпадение клинико-биохимических и электронно-микроскопических данных следует объяснить более активной predisposedностью сорбентов к патологическим формам эритроцитов.

В связи с этим, нам представилось крайне интересным детально изучить особенности механизмов контакта форменных элементов крови с различными типами сорбентов при гемосорбции.

Анализируя по данным СЭМ стереоультраструктуру поверхности гемосорбентов на разных этапах гемосорбции мы пришли к заключению, что механизм задержки форменных элементов крови на поверхности активированного угля состоит в следующем.

На поверхности полимерного сферического сорбента в первую очередь происходит адгезия и агрегация тромбоцитов, а также преимущественно дегенеративно измененных эритроцитов и лейкоцитов, на которые наслаивается небольшое количество нитей фибрина (рис. I4). Как видно из рис. I3, первоначальными очагами становятся места наибольшей шероховатости на поверхности сорбента, которые у полимерных сферических сорбентов чаще всего встречаются возле лунообразных кратеров, трещин и устьев пор, радиус которых превышает 2 микрона. Для полимерных сферических сорбентов характерна способность адсорбировать из крови распадающиеся и дегенеративно измененные эритроциты без вовлечения в процесс адсорбции нормальных форменных элементов крови (рис. I5). Такие конгломераты из адсорбированных распадающихся и дегенеративно измененных эритроцитов, в свою очередь, служат факторами активации адгезии тромбоцитов, так как известно [343], что цитоплазма эритроцитов содержит факторы, активирующие адгезию тромбоцитов. Кроме внеш-

ней поверхности сорбентов, выраженной адсорбционной способностью по отношению к форменным элементам крови обладают супермакропоры, эффективный радиус которых превышает 5 микрон. В центре (рис.13) фиксирована стереоультраструктура супермакропор, радиус которой более 20 микрон, и рядом — пора с радиусом более 10 микрон. В порах с радиусом более 5 микрон поверхность стенок носит характер карстовой пещеры, что является дополнительной возможностью для фиксации активированных тромбоцитов и других форменных элементов крови. Однако при этом практически нет дифференциации между сорбцией дегенеративно измененных эритроцитов и их нормальных форм. Мы это объясняем преобладанием механического компонента адсорбции внутри супермакропор.

Вышеописанная картина поверхности полимерного сферического сорбента после его контакта с кровью характерна для процедуры гемосорбции, протекающей без технических осложнений. При развитии осложнений (недостаточная гепаринизация, сопротивление в магистральных, тромбирование массообменника и т.д.) на основе уже образовавшегося, но с еще обратимой агрегацией очага адсорбции, происходит процесс перехода в необратимый, т.е. вязкий метаморфоз с образованием полноценной фибриновой сети и формированием в конечном счете стереоультраструктуры кровяного тромба (рис.16 и 22). Клинически это проявляется в виде "спекания" шихты сорбента как в первой, так и во второй группе больных.

При исследовании стереоультраструктуры поверхности полимерного сферического сорбента после работы 2-й колонки обнаружена картина, напоминающая описанную на рис. 13,14,15, однако степень этих проявлений была выражена гораздо меньше. Мы обнаружили практически чистую поверхность сорбента с умеренным количеством адгезированных тромбоцитов и адсорбированных дегенеративно изме-

ненных эритроцитов (рис. 17). По-видимому, основная масса поврежденных и дегенеративных форм клеточных элементов задерживается на гемосорбенте I-й колонки, которая играет своеобразную роль "чистильщика".

Изучение стереоультраструктуры поверхности природных несферических сорбентов в I-й (рис. 23 и 24) и 2-й (рис. 18) группах выявило несколько иную картину. Здесь наиболее характерно первоначальное выпадение на поверхности гемосорбента тонких нитей фибрина, между которыми задерживаются агрегаты тромбоцитов и эритроцитов, в том числе их обломки и дегенеративные формы. Это прежде всего объясняется особенностями стереоультраструктуры непосредственно поверхности природных несферических сорбентов, имеющих характер карстовой пещеры с множеством шероховатостей, бутристостей и неровностей. Они и являются местами преимущественного выпадения нитей фибрина, являющимися первоначальными очагами для адгезии тромбоцитов и других форменных элементов крови (рис. 23), которые затем при технических погрешностях перфузии перекрываются дополнительно фибриновой сетью (рис. 24), в которой уже в большом количестве задерживаются форменные элементы крови без дифференциации нормальных и патологических форм. При этом, среди клеток белого ростка преобладают лимфоциты.

Интересно отметить, что полимеризация глобулярного фибриногена и образование полноценного фибрина происходит чаще всего по направлению тока крови, что в конечном счете может создать благоприятные условия для канализации шихты сорбента в колонке, обеспечивая тем самым хорошую гидродинамику в массообменнике, но существенно снижая сорбционную активность и емкость колонки по отношению к токсическим веществам плазмы.

Общей особенностью всех изучавшихся типов сорбентов было то, что уже после трех часов гемосорбции на первой колонке в периферической крови больных второй группы не обнаруживались дефектные формы эритроцитов, а также комплексы эритроцит-микробное тело (рис. II и I2).

Положительный механизм воздействия гемосорбции на измененные формы эритроцитов был допущен Ю.М.Лопухиным с соавт., 1978 [107] и Н.Т.Тереховым с соавт., 1983 [181]. На основании изучения суспензионных свойств крови после гемосорбции авторы выявили положительный механизм гемоперфузии на реологические свойства крови.

В работах других авторов, использующих СЭМ [15,194], указывается, что уменьшение дегенеративно измененных форм эритроцитов периферической крови после гемосорбции можно также объяснить увеличением числа дискоцитов за счет обратной трансформации эхиноцитов I-го и 2-го порядка в дискоциты, что происходит при снижении суммарной токсичности крови.

Анализируя механизмы адсорбции форменных элементов крови и фибрина на поверхности различных типов сорбентов, используемых в первой и второй группах больных, а также изучая стереоультраструктуру периферической крови на всех этапах гемосорбции, мы обнаружили два основных механизма захвата форменных элементов при контакте крови с поверхностью гемосорбента.

На поверхности полимерных сферических сорбентов характерно образование так называемого (определение наше) "первичного комплекса", состоящего из тромбоцитов, дегенеративно измененных и распадающихся эритроцитов и лейкоцитов с небольшим количеством фибрина. Если гемосорбция происходит без технических погрешностей, то процесс адсорбции форменных элементов крови оста-

навливается на этом этапе. Но при развитии осложнений происходит образование "вторичного комплекса", при этом на "первичный комплекс" в большом количестве наслаивается фибрин, образуя сетчатую поверхность, в которой в значительном количестве (без дифференциации нормальных и патологических форм эритроцитов) задерживаются форменные элементы крови.

При использовании природных несферических сорбентов во всех случаях из-за особенностей их поверхности уже сразу происходит образование "вторичного комплекса", что, однако, не сопровождается нарушением кровотока в колонке. Такое быстрое образование "вторичного комплекса", по всей видимости, и обуславливает меньший процент адсорбции дегенеративно измененных эритроцитов природными несферическими сорбентами.

Из литературы известно [18,134,343,366,369], что среди факторов, влияющих на процесс адгезии тромбоцитов на чужеродную поверхность, наибольшее значение имеют шероховатость, ионное строение, поверхностная энергия, смачиваемость, а также характер потока крови [287]. Специальные исследования А.К.Чепуровой с соавт., 1977 [196] показали главенствующее значение класса чистоты обработки поверхности материала в механизме адгезии тромбоцитов. При контакте крови с хорошо обработанной поверхностью (I4-й класс чистоты по ГОСТу) наблюдалось незначительное количество тромбоцитов на поверхности при сохранении их формы. Уменьшение же класса чистоты материала при контакте с кровью вызвало значительное увеличение числа тромбоцитов на поверхности с появлением агрегатов, локализованных в местах наибольшей шероховатости. Результаты, полученные нами при исследовании поверхности природных несферических сорбентов на СЭМ, полностью подтверждают эти наблюдения. Мнение Fletcher и соавт., 1976 [264].

что высокий класс обработки полимерных материалов даже без дополнительных покрытий обеспечивает хорошую устойчивость к адгезии тромбоцитов, подтверждается картиной, которую мы обнаружили на поверхности полимерных сферических сорбентов при помощи СЭМ.

Следовательно, при гемосорбции процесс адгезии тромбоцитов, а также других, в основном патологически неизмененных форменных элементов крови, в значительной степени зависит от класса чистоты обработки поверхности гемосорбента.

Собственные наблюдения о механизмах адсорбции форменных элементов крови на различных типах сорбентов, а также об изменениях при этом в морфологическом составе периферической крови после гемосорбции приводят нас к следующему заключению.

Процессы, происходящие на поверхности гемосорбентов, носят по существу одинаковый характер для всех типов активированных углей, различия проявляются только в степени их выраженности. При этом из отечественных гемосорбентов наиболее гемосовместимыми являются полимерные сферические сорбенты, которые обладают повышенной адсорбционной способностью к дегенеративно измененным и разрушающимся эритроцитам. Для наиболее агрессивных природных несферических сорбентов характерна выраженная задержка фибрина и лимфоцитов. Преобладание лимфоцитов, возможно, связано с тем, что после контакта белков крови с углем они в результате поверхностных физико-химических реакций могут в какой-то степени изменить свою пространственную структуру и приобрести антигенные свойства, возбуждая тем самым иммунокомпетентную систему организма.

Наши наблюдения убедительно доказывают, что гемосорбция следует начинать с массообменника, содержащего гемосорбент, который более активно предрасположен к удалению из кровотока функциональ-

но уже подготовленных к процессу адгезии тромбоцитов, а также поврежденных и дегенеративно измененных эритроцитов. Другими словами, 1-я колонка при этом несет на себе функцию "чистильщика", которая удаляя активные компоненты тромбообразования улучшает гемореологические свойства крови, предоставляя 2-й колонке более благоприятные возможности выполнять непосредственную функцию детоксикации плазмы от различных токсических веществ. Клиренс компонентов РААС на 1-й и 2-й колонках (табл. 10 и 13) полностью подтверждает эту точку зрения.

Оптимальной скоростью для обеспечения хорошей реологии крови через экстракорпоральную систему является, по всей видимости, скорость 80-120 мл/мин. Увеличение скорости, особенно в начале гемосорбции, чревато опасностью тромбоза колонки, обусловленного активным формированием "первичного комплекса" из тромбоцитов, дегенеративно измененных и распадающихся эритроцитов и фибрина. Данное предположение также подтверждается и экспериментальными работами В.Ф.Михайлова и Л.А.Потемкина, 1984 [121], обнаруживших седиментационным методом, что при увеличении скорости от 50-60 до 150-200 мл/мин эритроциты утрачивают часть мембранной структуры, что усиливает потенциальную возможность подобных эритроцитов к задержке на поверхности гемосорбента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оценивая весь материал экспериментальных и клинических исследований, представленных в нашей работе, а также данные литературы, не возникает сомнений, что процедура гемосорбции вызывает ряд последовательных и закономерных изменений в гомеостазе организма больных независимо от вида патологического процесса и используемого типа сорбента. Отличительной стороной является только степень выраженности этих изменений, которая, в свою очередь, зависит от типа сорбента, а также от преобладания тех или иных нарушений гомеостаза при данной конкретной патологии. При этом для каждого периода гемосорбции выявлены наиболее характерные, присущие только ему, изменения гомеостаза, связанные с вовлечением в них определенных органов и систем.

Исходя из вышеизложенного, мы предлагаем выделить несколько периодов на протяжении гемосорбции. С целью привлечения более пристального внимания клиницистов к изменениям гомеостаза при гемосорбции мы подошли, с некоторой долей допущения, к их обозначениям. Такой подход к данному вопросу, по нашему мнению, оправдан также и теми изменениями в изученных регуляторно-адаптационных системах организма, которые послужили материалом для их систематизации в предлагаемой классификации.

1-й период - стрессовый,

2-й период - адаптационный,

3-й период - постгемосорбционный.

1-й период - стрессовый, начинается от момента подключения гемосорбционной системы и продолжается до 40-60 минуты операции. Характерными особенностями его являются изменения в гормональном гомеостазе и, связанные с ним, гемодинамические изме-

нения. Его особенность сводится к активации (напряжению) регуляторно-адаптационных систем организма, выражающейся в повышении уровня вазоконстрикторных гормонов системы РААС, что сопровождается одновременным повышением ОПС, АД_д, учащением ЧСС при незначительных колебаниях СВ и СИ. Такой ответ гемодинамики на подключение экстракорпоральной системы, обладающей к тому же еще и способностью поглощать вазоактивные гормоны из циркулирующей крови, наблюдается у больных с исходно не нарушенной регуляторно-адаптационной системой организма, т.е. обнаружен у больных группы сравнения (I-я группа). В тоже время следует отметить, что влияние гемосорбции на гемодинамику может даже у этой категории больных быть весьма значительным и способно вызвать опасения за состояние больного. При этом следует отметить, что традиционные мониторы, следящие только за ЧСС и АД, не способны уловить первоначальные признаки гемодинамических нарушений. Этим подтверждается необходимость расширенного мониторинга параметров гемодинамики для выбора адекватного режима гемоперфузии. Требуется постоянный и тщательный контроль за показателями центральной и периферической гемодинамики, особенно у больных с уже исходно нарушенной гемодинамикой. Данное обстоятельство наиболее важно при артериовенозном подключении гемосорбционной системы и большой начальной скорости перфузии крови (в случаях одновременного подключения искусственной почки), так как кровопускание в аппарат способствует моментальной защитной реакции со стороны гормональной и сосудистой систем на кровопотерю.

Сорбция вазоактивных соединений вызывает синдром дисбаланса адаптации между физиологическими потребностями сердечно-сосудистой системы и физиологическими концентрациями вазоактивных соединений в циркулирующей крови в условиях измененного кровооб-

ращения. Это выражается в парадоксальной реакции системы гемодинамики на подключение гемосорбционной системы, в первую очередь, у больных 2-й группы. Происходит падение ОПС, АД_с и АД_д, ЧСС с тенденцией к еще большему уменьшению уже и так пониженного СВ, несмотря на исходно повышенное количество в крови больного вазоконстрикторных компонентов РААС. Дисбаланс адаптации наиболее отчетливо проявляется в первые 10-20 минут гемосорбции, и в ряде случаев, даже требует проводить коррекцию данного состояния парентеральным введением вазоактивных соединений, таких как ангиотензинамид, адреналин, норадреналин или допамин. Такая ситуация обусловлена тем, что на начальном этапе гемосорбции происходит максимальная сорбция вазоактивных соединений, дефицит которых организм не в состоянии своевременно восполнить.

Особенностью I-го периода гемоперфузии является также адсорбция факторов свертываемости крови, отчетливо установленная нами при исследовании на СЭМ поверхности гемосорбентов (образование "первичного и вторичного комплексов"). Неконтролируемый процесс адсорбции на поверхности сорбента пусковых факторов свертывания приводит к тромбированию колонки, "спеканию" шихты массообменника, снижению или полному прекращению кинетики сорбции, требующего смены колонки. Адекватная гепаринизация, обеспечиваемая обязательным контролем индивидуальной чувствительности больного к введению пробной дозы гепарина предупреждает образование на поверхности сорбента "вторичного комплекса", обуславливающего тромбирование шихты сорбента. Исследования на СЭМ поверхности гемосорбентов на всех этапах гемосорбции позволило нам разработать адекватный режим гепаринизации, равный 0,3-0,5 мг/кг/час и провести многочасовой сеанс гемоперфузии без нарушения гемодинамики в экстракорпоральной системе. Сохранению хорошей гемодина-

мики в экстракорпоральной системе способствует также создание дооперационной гемодилюции (уровень гематокрита в границах 30-35% и ЦВД - 60-120 мм водного столба, обладающей еще помимо этого и способностью уменьшить степень гемодинамических нарушений. Было также установлено, что эффективность первого периода гемосорбции находится в прямой зависимости от скорости перфузии крови через экстракорпоральную систему, от которой зависит безопасность и эффективность метода. Наиболее оптимальной начальной скоростью перфузии следует считать 70-80 мл/мин, что в большинстве случаев не оказывает выраженного отрицательного воздействия на гемодинамику, гормональный и гемореологический гомеостаз организма.

Стабилизация гемодинамических показателей в процессе гемосорбции наступает обычно к 40-60 минутам гемоперфузии и с этого момента начинается 2-й адаптационный период гемосорбции, продолжающийся до конца работы каждой колонки. Стабилизация гемодинамики характеризуется установлением устойчивой сорбции вазоактивных гормонов и образованием плато их концентрации в крови больного.

Отличительной особенностью 2-го периода являются изменения в составе клеток периферической крови больных. Снижаются количество тромбоцитов, ДИЭ, увеличивается число лейкоцитов за счет палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов, исчезает токсическая зернистость гранулоцитов.

Появление в период адаптации озноба, наиболее характерного при работе первой колонки, может рассматриваться в качестве критерия насыщения сорбента.

Период после завершения гемосорбции назван нами постгемосорбционным, начинается он с момента окончания гемоперфузии и

продолжается 24-48 часов. Для этого периода свойственна нормализация центральной и периферической гемодинамики на фоне уменьшения активности компонентов РААС, что расценивается как антистрессовый эффект гемосорбции, обусловленной снижением степени интоксикации. Для периферической крови в этот период характерно восстановление до исходного уровня количества тромбоцитов, эритроцитов, количественного и качественного состава лейкоцитов. Улучшается и полностью восстанавливается, по отношению к исходному уровню, агрегатное состояние крови.

Исследования на СЭМ показали, что переключение кровотока на каждый последующий массообменник характеризуется снижением степени адсорбции на его поверхности клеточных и плазменных элементов крови, что способствовало хорошей гемодинамике в колонке.

Первый период при перфузии второй колонки протекает более гладко, так как изменения активности вазоактивных компонентов РААС и показателей центральной и периферической гемодинамики были менее выражены. Выявленная закономерность при работе каждой последующей колонки объясняется тем, что первый массообменник в значительной степени выполняет роль по улучшению гемореологических свойств крови в процессе гемосорбции. Вторая колонка, следовательно, способна выполнить больший объем собственно детоксикационной функции по отношению к токсическим веществам, поступающим из деблокированной работой первой колонки системы микроциркуляции. Так как основные циркулирующие факты свертываемости крови поглощаются преимущественно поверхностью первой колонки, то при работе второй колонки проводится более умеренная гепаринизация.

Степень выраженности тех или иных проявлений гемодинамики и гомеостаза, характерных для каждого периода, зависит от типа

применяемого сорбента и вида патологии. Агрегационная активность более характерна для природных несферических сорбентов, так как поверхность этих углей менее гемосовместима. Следовательно, при их применении следует ожидать в I-й период наибольшие изменения со стороны гемодинамики, а во 2-й период - со стороны гемореологических показателей. В связи с этим, у больных с выраженными нарушениями функции печени и почек более целесообразно использовать в начале гемосорбции полимерные сферические сорбенты, так как они обладают большей гемосовместимостью и, что очень важно, в большей степени, чем природные несферические сорбенты, адсорбируют ДИЭ, обеспечивая тем самым улучшение кровотока в системе микроциркуляции.

Клиническая оценка 3-го, постгемосорбционного периода гемосорбции, по сути дела, является отражением эффективности проведенной операции, а также возможных ее осложнений (кровотечений, флебитов, воспалений или нагноений мест катетеризаций сосудов, пневмоний, инфарктпневмоний и т.д.). Нарастание в периферической крови количества ДИЭ, лейкоцитоза со сдвигом влево и токсической зернистостью гранулоцитов, ухудшение показателей КЩР и газов крови, укорочение времени жизни парамеций и увеличение концентрации средних молекул в 3-м периоде является определенным показанием к повторной гемосорбции.

Предлагаемая нами классификация периодов гемосорбции дает клиницистам следующую практически важную информацию:

1. Четкое представление о механизмах изменений в гомеостазе организма больного, времени их возникновения и максимального проявления.

2. Возможных путей профилактики и предотвращения осложнений на всех этапах гемосорбции.

3. Позволяет более рационально подходить к выбору гемосорбента при каждом конкретном виде патологии.

4. Позволяет своевременно и адекватно оценить работу каждой колонки и всего комплекса гемосорбционного пособия.

5. Дает возможность правильно построить программу проведения гемосорбции.

ВЫВОДЫ

1. Подключение гемосорбционной системы вызывает закономерные изменения центральной и периферической гемодинамики и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, обусловленные стрессовой направленностью; они имеют двойной механизм развития : а — подключение экстракорпоральной ёмкости к сосудистому руслу больного вызывает первоначальную реакцию напряжения; б — существенно усугубляет эту реакцию максимальная адсорбция в первые 30 минут операции вазоактивных компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

2. У больных с исходно нормальным состоянием центральной и периферической гемодинамики и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы компенсаторная реакция на подключение гемосорбционного устройства наступает в первые 5-10 минут операции.

3. У больных с исходно нарушенным состоянием центральной и периферической гемодинамики и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы подключение гемосорбционного устройства первоначально вызывает парадоксальный ответ регуляторно-адаптационных систем организма (падение значений ОПС, АД_с и АД_д и ЧСС при постоянно возрастающих концентрациях гормонов ренин-ангиотен-

зин-альдостероновой системы) ; адекватная компенсаторная реакция наступает только через 40-60 минут операции.

4. Гемосорбция, независимо от степени гепаринизации и типа применяемого сорбента, оказывает положительное воздействие на клеточные и плазменные компоненты, ответственные за реологию крови.

5. У больных с эндотоксикозом гемосорбция приводит к одновременной нормализации показателей центральной и периферической гемодинамики, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и микрогемоциркуляции, и критерием адекватности проведения и положительного воздействия гемосорбции является динамическая оценка параметров центральной и периферической гемодинамики.

6. Разработанная в экспериментах " in vitro" шкала сорбатов, составленная из физиологически активных компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в возрастающих концентрациях, позволяет заранее предвидеть те побочные эффекты, которые могут наблюдаться при гемосорбции и предусмотреть по времени возможность их появления. Кроме того, шкала сорбатов позволяет оценить качество гемосорбентов в плане их сорбционной активности по отношению к средним молекулам.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Профилактика гемодинамических нарушений при проведении операции гемосорбции должна включать в себя:

- дооперационное и интраоперационное исследование параметров центральной и периферической гемодинамики с целью выявления их начальных нарушений;
- дооперационную коррекцию ОЦК, а при отсутствии противопоказаний со стороны сердечно-сосудистой, легочной и мочевыделительной системы, создание состояния гемодилуции;
- проведение гемосорбции должно осуществляться в диапазоне скорости перфузии крови 80-120 мл/мин, с предпочтительным использованием вено-венозного подключения экстракорпоральной системы;
- при развитии гипотензии на первых 30 минутах гемосорбции ее коррекцию проводить вазоконстрикторами: ангиотензинамином, адреналином, норадреналином и допамином;

2. При лечении экзо- и эндотоксикозов, сопровождающихся лейкоцитозом, наиболее целесообразно применение сорбентов СКН и СЦС, обладающих высокой сорбционной способностью к дегенеративно измененным и распадающимся эритроцитам.

3. Оптимальной схемой проведения гемосорбции является использование 2-х колонок с заполнением 1-й сферическими полимерными сорбентами, а 2-й - природными несферическими; при этом 1-я выполняет преимущественно функцию улучшения гемореологических свойств крови, а 2-я - собственно сорбцию различных токсических веществ.

4. При развитии ознобов на 90-120 минутах гемосорбции с хорошей гемодинамикой в массообменнике следует переключить кро-

воток на новую колонку без возвращения крови в русло больного из предыдущей.

5. Оптимальным временем гемосорбции с использованием отечественных гемосорбентов марок КАУ, СКН и СУГС в колонках объемом от 250 до 400 см³, в течение которого они сохраняют высокую сорбционную емкость по отношению к веществам различной химической природы с диапазоном молекулярной массы от 117 до 50000 дальтон, является срок не более 2-х часов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агапов Ю.А. Кислотно-щелочной баланс. М., 1968, 156 с.
2. Александров О.В., Маркин С.С., Степанова М.П. и др. Применение гемосорбции для коррекции реологических свойств крови и микроциркуляторного кровообращения у больных с ишемической болезнью сердца. - В кн.: Сорбционные методы детоксикации и иммунскоррекции в хирургии. Ташкент, 1984, с.181-182.
3. Александров О.В., Марачев А.Г., Алехина Р.М. и др. Экстракорпоральные методы лечения при хроническом бронхите. Сов.медицина, 1983, № 3, с.15-21.
4. Амеличев Б.Д., Рогский Б.А. Комбинированное использование сорбентов КАУ и СКН при лечении псориаза. - В кн.: Сорбционные методы детоксикации и иммунскоррекции в медицине. Харьков, 1982, с.5-6.
5. Ананченко В.Г., Грязнова Н.А., Ишмухаметова А.А. и др. Применение гемосорбции для коррекции иммунокомплексных заболеваний. - В кн.: Сорбционные методы детоксикации и иммунскоррекции в медицине. Харьков, 1982, с.215-216.
6. Андреев Г.Н., Кривулис Д.Б., Грстев А.Н. и др. Адсорбция биологически активных соединений, как возможная причина гипотензии в условиях гемоперфузии. Материалы 4-й конференции анестезиологов и реаниматологов СССР, Львов, 1982, с.5-7.
7. Андреев Г.Н., Кривулис Д.Б., Сондсре А.А. и др. Комплексная терапия больных в тяжелой стадии острого гепаторенального синдрома методом экстракорпоральной детоксикации и гипербарической оксигенации. Материалы 3-го Всесоюзного съезда анестезиологов-реаниматологов. Рига, 1983, с.416-417.

8. Анохина И.П., Мсрсзов Г.В. О некоторых механизмах терапевтической эффективности гемосорбции при психических заболеваниях. - В кн.: Сорбционные методы детоксикации и иммунокоррекции в медицине. Харьков, 1982, с.7-8.

9. Ардаматский Н.А., Молоденков М.Н. Значение гемосорбции при лечении больных ревматизмом. - В кн.: Сорбционные методы детоксикации и иммунокоррекции в медицине. Харьков, 1982, с. 8-10.

10. Арутюнов В.Д., Бапура Ю.Д., Грибова И.А. и др. Сканирующее электронно-микроскопическое и светосптическое исследование эритроцитов. - Лабораторное дело, 1977, № 6, с.323-325.

11. Астапенко В.Г., Мазур Л.И. Применение экстракорпоральной гемосорбции в хирургической гепатологии. - Хирургия, 1984, № 4, с.100-105.

12. Афанасьева В.А., Иванников Н.Ф., Чапрова М.Ф. Применение метода гемосорбции в практике интенсивной терапии. - В кн.: Второй съезд анестезиологов и реаниматологов. Красноярск, 1981, т. 3, с.10-12.

13. Афанасьева Г.А. Иммунохимические и иммунологические свойства ангиотензина, его аналогов и фрагментов. - Дисс. канд. биол.наук, Рига, 1978, 138 с.

14. Баран Е.Я., Кунай Н.Н., Осадчук Л.Н. и др. Опыт применения гемосорбции в клинике трансплантации почки. - В кн.: Трансплантация почки. Тезисы 3-го Всесоюзного симпозиума, Рига, 1984, с.28-30.

15. Байбеков И.М., Хорсцаев В.А., Кириченко И.П. Морфология эритроцитов больных с заболеваниями печени до и после гемосорбции. - В кн.: Сорбционные методы детоксикации и иммунокор-

рекции в хирургии. Ташкент, 1984, с.27-28.

16. Бектимиров Р.А., Зверев С.В., Колпаков Е.В. и др.

К вопросу о механизмах эффекта гемосорбции при септических состояниях в хирургии. - В кн.: Сорбционные методы детоксикации и иммунокоррекции в хирургии. Ташкент, 1984, с.34.

17. Беличенко И.А., Кунгурцев В.В., Дибирев М.Д. Гемо-

сорбция и стимуляция лимфообразования при тяжелой ишемии конечностей. - В кн.: Сорбционные методы детоксикации и иммунокоррекции в хирургии. Ташкент, 1984, с.29-30.

18. Беляков Н.А., Воинов В.А., Журавлева И.Н. Изменение

функции тромбоцитов во время искусственного кровообращения. - Анестезиология и реаниматология. 1979, № 6, с.57-61.

19. Борснев А.В. Гемосорбция при печеночной недостаточ-

ности в хирургической клинике. - В кн.: Сорбционные методы детоксикации и иммунокоррекции в медицине. Харьков, 1982, с.14-15.

20. Благосклонов А.С., Наливайко Е.С., Щуркалина Т.Х. и

др. Опасности и осложнения при проведении сорбционных методов детоксикации. - В кн.: Сорбционные методы детоксикации и иммунокоррекции в медицине. Харьков, 1982, с.15-16.

21. Блюгер А.Ф., Крупникова Э.З. В кн.: Основы гепатоло-

гии. Рига, Звайгзне, 1975, с.195-225.

22. Бобков А.И., Муратов Н.Ф. Некоторые особенности эн-

докринного ответа на операцию гемосорбции у больных геморрагическим панкреонекрозом, осложненным перитонитом. - В кн.: Сорбционные методы детоксикации и иммунокоррекции в медицине. Харьков, 1982, с.16-17.

23. Боброва Н.А., Дьякова И.Н. Влияние гемосорбции на

инотропную функцию миокарда. - В кн.: Сорбционные методы деток-

сикации и иммунокоррекции в хирургии. Ташкент, 1984, с.35-36.

24. Бочкарев Ю.М., Сенцов В.Т., Полканов В.С. и др. - Лечение больных псориазом гемосорбцией и гемодиализом. - В кн.: Сорбционные методы детоксикации и иммунокоррекции в медицине. Харьков, 1982, с.18-19.

25. Бреннер Б.М., Стейн Д.Г. - Гормоны и почки. М., Медицина, 1983, 334 с.

26. Брюхин Г.В., Климов О.Ф., Образцов Д.Г. - Функциональная активность лейкоцитов при использовании сорбента СКН. - В кн.: Сорбционные методы детоксикации и иммунокоррекции в медицине. Харьков, 1982, с.223-224.

27. Бурушкина Т.Н., Алейников В.Г., Криштоф А.Н. и др. - Изучение влияния гемосорбции на агрегатное состояние крови. - В кн.: Сорбционные методы детоксикации и иммунокоррекции в хирургии. Ташкент, 1984, с.40-41.

28. Бутылин В.Ю., Чепкий Л.П. - Интенсивная терапия лептоспироза, осложненного печечно-почечной недостаточностью. - В кн.: 3-й Всесоюзный съезд анестезиологов и реаниматологов. Рига, 1983, с.427.

29. Вагнер Е.А., Заугольников В.С., Дьяков Н.К. - Экстракорпоральная гемсперфузия в комплексной терапии больных с острой печечно-почечной недостаточностью. - В кн.: 3-й Всесоюзный съезд анестезиологов и реаниматологов. Рига, 1983, с.428.

30. Виноградов Л.М., Коренева В.В., Кравец В.В. - О целесообразности проведения гемосорбции при псориазе. - В кн.: Сорбционные методы детоксикации и иммунокоррекции в медицине. Харьков, 1982, с.21-22.

31. Винницкий Л.И., Воробьева Н.Т., Егорова И.А. и др. - Влияние гемосорбции на показатели нейростоморальной регуляции,

уровень свободных радикалов и центральной гемодинамики у добровольцев в условиях семисуточной АНОГ. - В кн.: Сорбционные методы детоксикации и иммунокоррекции в хирургии. Ташкент, 1984, с.45-46.

32. Вихреев Б.С., Кузнецова Л.А., Тупикова З.А. - Биохимические критерии оценки эффективности гемосорбции у обожженных. - В кн.: Сорбционные методы детоксикации и иммунокоррекции в хирургии. Ташкент, 1984, с.46-47.

33. Владыка А.С. - Особенности методики проведения операции гемосорбции в специальных условиях. - В кн.: Сорбционные методы детоксикации и иммунокоррекции в медицине. Харьков, 1982, с.24-25.

34. Владыка А.С., Ткачук А.Т., Шурская Н.П. - Гемосорбция в комплексном лечении экзо- и эндогенных интоксикаций у реанимационных больных. - В кн.: Сорбционные методы детоксикации и иммунокоррекции в медицине. Харьков, 1982, с. 25-26.

35. Владыка А.С., Беляков Н.А., Щегринов Н.Н. и др. - Хирургические методы детоксикации при острых отравлениях. - В кн.: 4-й съезд анестезиологов и реаниматологов УССР. Днепропетровск, 1984, с. 80.

36. Вейтено Г.Н. - Некоторые гематологические сдвиги при гемосорбции на кремнийорганических адсорбентах. - В кн.: Сорбционные методы детоксикации и иммунокоррекции в медицине. Харьков, 1982, с.27-28.

37. Габриэлян Н.И., Дмитриев А.А., Щербанева О.И. - Доклиническая оценка гемосорбентов. - В кн.: Сорбционные методы детоксикации и иммунокоррекции в медицине. Харьков, 1982, с.286-287.

- 38^a. Габриэлян Н.И., Дмитриев А.А., Кулаксов Г.П. и др. Диагностическая ценность определения средних молекул в плазме и крови при нефрологических заболеваниях. - Клиническая медицина, 1982, № 10, т. 9, с.38-42.
39. Гайтсн А. Минутный объем сердца и его регуляция. - М., Медицина, 1969, 238 с.
40. Геных С.Н., Байса А.В. Осложнения при проведении гемосорбции и методы их предупреждения. - Сов.мед., 1986, № 4, с.40-50.
41. Гелогорский В.А., Петухов Е.Б., Александров Н.П. и др. Ухудшение деформируемости эритроцитов, как один из факторов, определяющих тяжесть состояния больных. - Анестезиология и реаниматология, 1982, № 1, с.38-41.
42. Гелогорский В.А., Гольфанд Б.Р., Багдатьян В.Е. и др. Печеночно-почечный синдром, как компонент полиорганной недостаточности (ПОН) у больных с инфекционно-токсическим шоком. - В кн.: 3-ий Всесоюзный съезд анестезиологов и реаниматологов. Рига, 1983, с.434-435.
43. Грищенко В.И., Шаповал В.И., Сиплиный В.А. и др. Гемосорбция в комплексной терапии сепсиса. - В кн.: Сорбционные методы детоксикации и иммунокоррекции в медицине. Харьков, 1982, с.32-33.
44. Галактионов С.Г., Николайчик В.В., Михеева Л.М. и др. Пептиды группы "средних молекул" - возможные аналоги известных пептидных бисрегуляторов. - В кн.: Сорбционные методы детоксикации и иммунокоррекции в хирургии. Ташкент, 1984, с. 49-50.
45. Грстев А.Н., Цимермане Г.И., Кривулис Д.Б. Взаимо-

обусловленность гематологических и гемодинамических изменений в условиях гемосорбции у больных с гепатеренальным синдромом. - В кн.: 3-ий Всесоюзный съезд анестезиологов и реаниматологов, Рига, 1983, с.435-436.

46. Грязнова И.М., Краснова Т.А., Фандеева Л.В. Применение гемосорбции в комплексном лечении тяжелых форм позднего токсикоза беременных. - В кн.: Сорбционные методы детоксикации и иммунокоррекции в медицине. Харьков, 1982, с.38-39.

47. Горчаков В.Д., Лейкин Ю.А. Критерии оценки и выбора гемосорбентов. - В кн.: Сорбционные методы детоксикации и иммунокоррекции в медицине. Харьков, 1982, с.289-290.

48. Гончаров И.Б., Давыдкин А.Ф., Иванов А.П. и др. Сравнительная оценка углеродных сорбентов с целью их отбора для применения в специальных условиях. - В кн.: Сорбционные методы детоксикации и иммунокоррекции в медицине. Харьков, 1982, с.287-288.

49. Гуревич К.Я., Портной О.А., Белоперковская Э.А. и др. Особенности применения активированных углеродных волокон для сорбции консервированной крови. - В кн.: Сорбционные методы детоксикации и иммунокоррекции в хирургии. Ташкент, 1984, с.244-245.

50. Деденко И.К., Захараш М.П., Бутилин В.Ю. Экономический эффект внедрения гемосорбции при лечении некоторых заболеваний. - В кн.: Сорбционные методы детоксикации и иммунокоррекции в медицине. Харьков, 1982, с.61-62.

51. Дедерер Ю.М., Шихман С.М., Резников И.С. и др. Опыт применения сорбционных методов детоксикации в Алтайском крае. - В кн.: Сорбционные методы детоксикации и иммунокоррекции в медицине. Харьков, 1982, с.46.

52. Дерябин И.И., Сельпер А.В., Кобиашвили М.Г. Влияние гемосорбции на показатели липидного обмена у больных с осложнениями тяжелой механической травмы. - В кн.: Сорбционные методы детоксикации и иммунокоррекции в медицине. Харьков, 1982, с.49-50.

53. Джавад-Заде М.Д., Агаев М.М., Кадыров А.Г. Опыт применения гемосорбции при вторичном гиперальдостеронизме у больных хронической почечной недостаточностью. - В кн.: Сорбционные методы детоксикации и иммунокоррекции в хирургии. Ташкент, 1984, с.6-7.

54. Дмитриев А.А., Белецкая Л.В., Бектимиров Р.А. и др. Гемосорбция при иммунзависимых нефропатиях. - В кн.: Сорбционные методы детоксикации и иммунокоррекции в медицине. Харьков, 1982, с.52-53.

55. Дмитриев А.А., Белецкая Л.В., Бектимиров Р.А. и др. Влияние гемосорбции на динамику иммунопатологических изменений в коже больных с заболеваниями, сопровождающимися синдромом иммунных комплексов. Тер.архив, 1985, № 6, с.87-90.

56. Дубинин М.М. Адсорбция и перисталь. М., 1972, 327 с.

57. Ерещкая Е.В., Сахно Л.А., Захарова И.Я. Сорбция эндотоксина E.coli на модифицированных гемосорбентах. - В кн.: Сорбционные методы детоксикации и иммунокоррекции в медицине. Харьков, 1982, с.293-294.

58. Ефимов В.С., Шуркалин Т.Х. Состояние системы свертывания крови у больных при сорбционных методах детоксикации. - В кн.: Сорбционные методы детоксикации и иммунокоррекции в медицине. Харьков, 1982, с.57-58.

59. Затевахин И.И., Шуркалина Б.К., Квачадзе Р.М. и др.

Гемосорбция - метод лечения облитерирующего тромбангита. - В кн.: Сорбционные методы детоксикации и иммунокоррекции в хирургии. Ташкент, 1984, с.65-66.

60. Земсков В.С., Колесников Е.Б., Машков О.А. Методы сорбционной детоксикации в хирургическом лечении больных с непроходимостью желчевыводящих путей. - В кн.: 3-ий Всесоюзный съезд анестезиологов и реаниматологов. Рига, 1983, с.443-444.

61. Зимина Л.М., Успенский Л.С. Постреанимационная нефропатия. - В кн.: 3-ий Всесоюзный съезд анестезиологов и реаниматологов. Рига, 1983, с. 444-445.

62. Златкин И.Г., Кислая В.А., Рябова И.Ф. Состояние свертывающей и антисвертывающей системы крови у больных с острыми отравлениями ФОИ и грибными токсинами до и после комплексного лечения с применением метода гемосорбции. - В кн.: Сорбционные методы детоксикации и иммунокоррекции в медицине. Харьков, 1982, с.62-63.

63. Иванов Н.Р., Зайчева И.А., Эйберман А.С. Гормоны в патогенезе инфекционно-токсического шока. - Вопросы охраны материнства и детства. 1984, т.29, № 8, с.18-21.

64. Иванова А.Б., Снежкова Е.А., Глинский Г.В. Поглотительная способность углеродных гемосорбентов по отношению к маркерным соединениям и среднемолекулярным пептидам в модельных экспериментах. - В кн.: Сорбционные методы детоксикации и иммунокоррекции в медицине. Харьков, 1982, с.294-295.

65. Исаков Ю.Ф., Бурков И.В., Мотаров О.П. и др. Восьмилетний этап клинического применения операции экстракорпоральной гемосорбции в педиатрической практике. - В кн.: Сорбционные методы детоксикации и иммунокоррекции в медицине. Харьков, 1982, с.199.

66. Казаков Ю.И., Бушмарин В.А., Ястребов Г.Н. и др. Состояние свертывающей системы крови при использовании гемосорбции в лечении больных с атеросклеротическими окклюзиями артерий нижних конечностей. - Клиническая хирургия, 1986, № 3, с.36-38.
67. Каплин Н.М., Цибульский Э.К. Гемосорбция как метод иммунокоррекции в эксперименте. - В кн.: Сорбционные методы детоксикации и иммунокоррекции в медицине. Харьков, 1982, с. 236-237.
68. Карабанов Г.Н. Деформируемость эритроцитов. - Анестезиология и реаниматология, 1985, № 1, с.71-73.
69. Картель Н.Т., Караченцева Л.А. Оптимизация параметров процесса перфузии раствора через сорбент. - В кн.: Сорбционные методы детоксикации и иммунокоррекции в хирургии. Ташкент, 1984, с.250-251.
70. Каримов Э.А., Касымов Ш.З., Абидов М.С. Гемосорбция в лечении синдрома реваскуляризации конечностей. - В кн.: Сорбционные методы детоксикации и иммунокоррекции в хирургии. Ташкент, 1984, с.70-71.
71. Карякин А.М., Кучер В.В., Квитко А.Ф. Гемосорбция в комплексном лечении постишемических расстройств при острой артериальной непроходимости. - В кн.: Сорбционные методы детоксикации и иммунокоррекции в медицине. Харьков, 1982, с.67-69.
72. Карякин А.М., Котова С.М., Кофман Б.Л. и др. Применение экстракорпоральной гемосорбции для предоперационной подготовки больных токсическим зобом. - Вестник хирургии им.И.И. Грекова, 1984, т.133, № 12, с.78-80.
73. Касымов А.Х. Ирматов Х.И. Экспериментальное испытание новых волокнистых гемосорбентов. - В кн.: Сорбционные

методы детоксикации и иммунокоррекции в хирургии. Ташкент, 1984, с.251-252.

74. Килюковский В.В., Стерин М.Ю. Применение многокамерных моделей для оценки свойств сорбентов и характеристик транспортных систем организма по данным клинической и экспериментальной гемосорбции. - Труды 2 МОЛГМИ. Сер. Хирургия, 1977, 80, выпуск 17, Гемосорбция, с.32-39.

75. Килюковский В.В., Котсва И.М., Стернин М.Ю. Характеристика гемосорбционного процесса и его влияние на некоторые физиологические функции экспериментальных животных. - В кн.: Биомеханика кровообращения, дыхания и биологических тканей. Рига, 1981, с.28-35.

76. Киселев А.В. Закономерности адсорбции из растворов. - Успехи химии, 1956, № 6, с.705-747.

77. Клебанова В.В., Савушкин Н.В., Сенцов В.Г. и др. Влияние гемосорбции на центральную гемодинамику у больных с острой интоксикацией фосфорорганическими инсектицидами. - В кн.: Сорбционные методы детоксикации и иммунокоррекции в медицине. Харьков, 1982, с.70.

78. Ксвальчук Л.В., Рушицкая Е.А. Исследование количественных показателей лимфоситов периферической крови в процессе гемосорбции. - В кн.: Сорбционные методы детоксикации и иммунокоррекции в медицине. Харьков, 1982, с.79-80.

79. Коган А.С., Поляк М.П., Цысь О.Н. и др. Активация и подавление ренин-альдостероновой системы. - Издательство Наука. Сибирское отделение. Новосибирск, 1978, 144 с.

80. Коган Б.М. Влияние гемосорбции на обмен дофамина при белой горячке. - В кн.: Сорбционные методы детоксикации и иммунокоррекции в медицине. Харьков, 1982, с.81-82.

81. Козинел Г.П. Нормализующее влияние гемсорбции на показатели центральной и периферической гемодинамики у обожженных в ранние сроки после травмы. - В кн.: Сорбционные методы детоксикации и иммунокоррекции в хирургии. Ташкент, 1984, с.74-75.

82. Коломоец И.Г., Ефремов В.П. Метод гемсорбции в комплексном лечении больных хроническим алкоголизмом и наркоманиями. - В кн.: Сорбционные методы детоксикации и иммунокоррекции в медицине. Харьков, 1982, с.83-84.

83. Комаров Б.Д., Лужников Е.А., Чуркин А.П. и др. Новые возможности применения детоксикационной гемсорбции в психиатрической практике. - Советская медицина, 1979, № 3, с.78-82.

84. Комаров Б.Д., Шиманко И.И. Применение сорбционной детоксикации в клинической практике НИИ им. Н.В.Склифосовского. - Сборник трудов НИИ скорой помощи им. Н.В.Склифосовского, 1980, т.37, с.51-58.

85. Комаров Б.Д., Лужников Е.А., Шиманко И.И. Хирургические методы лечения острых отравлений. - Медицина. Москва. 1981, 270 с.

86. Комаров Б.Д., Лужников Е.А. Гемсорбция при неотложных состояниях. - В кн.: Сорбционные методы детоксикации и иммунокоррекции в медицине. Харьков, 1982, с.84-85.

87. Комаров Б.Д., Шиманко И.И., Мусселиус С.Г. и др. Принципы и методы комплексного лечения острой печеночной и печеночно-почечной недостаточности. - Вестник Академии Медицинских наук СССР, 1983, № 10, с. 19-30.

88. Комаров Б.Д., Шиманко И.И., Мусселиус С.Г. Сорбционная детоксикация в клинике неотложной хирургии. - В кн.: Сорбционные методы детоксикации и иммунокоррекции в хирургии.

Ташкент, 1984, с.7-9.

89. Короткий Н.Г., Машков О.А. Гемоперфузия через активированный уголь (гемосорбция) в лечении и исследовании распространенного псориаза. - В кн.: Сорбционные методы детоксикации и иммунокоррекции в медицине. Харьков, 1982, с.85-86.

90. Короткий Н.Г., Евсеев Н.Г., Скрипник Ю.К. и др. Состояние гепатоцитов у больных псориазом, леченных гемосорбцией. - Советская медицина, 1983, № 4, с.38-41.

91. Котляров А.Э., Дмитриев В.В. Влияние экстракорпоральной гемосорбции на систему гемостаза у больных сепсисом. - В кн.: Сорбционные методы детоксикации в клинике. Первая Белорусская конференция. Минск, 1983, с.42.

92. Котова И.Н., Машков О.А., Ступин И.В. и др. Состояние физиологических систем организма при гемосорбции. - Труды II МОЛГМИ. Сер. Хирургия, 1978, выпуск 18, с.120-121.

93. Костомарова Л.Г., Ильятенко К.К., Каштанова И.С. Влияние гемосорбции на гемодинамику при острых экзогенных отравлениях и других видах патологии. - В кн.: Сорбционные методы детоксикации и иммунокоррекции в медицине. Харьков, 1982, с.88-89.

94. Кригер А.Г., Линденберг А.А., Бунин А.А. Токсины средней молекулярной массы в определении показаний к гемосорбции и оценке ее эффективности. - В кн.: Сорбционные методы детоксикации и иммунокоррекции в хирургии. Ташкент, 1984, с.80-81.

95. Лазовская А.Я., Лифшиц Р.И. Исследование влияния гемосорбции на содержание пептидов и токсичность сыворотки крови при экспериментальных термических ожогах. - В кн.: Сорбционные методы детоксикации и иммунокоррекции в медицине. Харьков,

1982, с.98-99.

96. Леванович В.В., Гников А.П., Алейников В.Г. и др. Экстракорпоральные методы профилактики и лечения детей с острой почечной недостаточностью при ДВС синдроме. - В кн.: Сорбционные методы детоксикации и иммунскоррекции в хирургии. Ташкент, 1984, с.87-88.

97. Левантовская О.М., Лехтман А.М., Буянсв В.С. и др. Свертывающая система крови при использовании гемосорбции на разных этапах хирургического лечения механической желтухи. - В кн.: Сорбционные методы детоксикации и иммунокоррекции в хирургии. Ташкент, 1984, с.85-86.

98. Лебедева Р.Н., Аббакумов В.В., Третьяков Е.С. Вопросы патофизиологии и диагностики острого печеночно-почечного синдрома в хирургии. - III Всесоюзный съезд анестезиологов-реаниматологов. Рига, 1983, с.458-459.

99. Лещенко Н.А., Гутникова А.Р. Влияние гемосорбции на мембрану эритроцитов в условиях эндогенной интоксикации. - В кн.: Сорбционные методы детоксикации и иммунскоррекции в хирургии. Ташкент, 1984, с.88.

100. Ленинджер А. Биохимия. - Издательство Мир, Москва, 1974, 957 с.

101. Лифшиц Р.И., Балдин В.Г., Гладковская Р.Н. и др. Клинико-лабораторная оценка эффективности гемосорбции при обширных термических ожогах. - В кн.: Сорбционные методы детоксикации и иммунскоррекции в хирургии. Ташкент, 1984, с.88-90.

102. Лифшиц Р.И. Система токсических "пептиды-белки-ингибиторы" в механизме развития раннего периода шока. - В кн.: Острая ишемия органов и ранние постшемические расстройства. М., Медицина, 1978, с.300-301.

103. Лопаткин Н.А., Кучинский И.Н. Лечение острой и хронической почечной недостаточности. - М., Медицина, 1972, с.272.

104. Лопухин Ю.М., Молоденков М.Н., Машков О.А. и др. Экспериментальные исследования и первый клинический опыт применения гемосорбции при острой печеночной недостаточности. - В кн.: Трансплантация эндокринных органов в клинике и эксперименте. Экстракорпоральная гемосорбция. М., 1972, с.69-81.

105. Лопухин Ю.М., Сенявин М.М. Принципы и перспективы сорбционных методов экстракорпоральной очистки крови. - В кн.: Удаление токсических продуктов из организма методом гемосорбции в клинике и эксперименте. 1975, М., с. 7-12.

106. Лопухин Ю.М., Молоденков М.Н., Щуркалин Б.К. и др. Гемосорбция - метод дезинтоксикации организма. - Хирургия, 1977, № 1, с.18-22.

107. Лопухин Ю.М., Молоденков М.Н. Гемосорбция. - М., Медицина, 1978, 301 с.

108. Лопухин Ю.М., Чучалин А.Г., Щуркалин Б.К. и др. Гемосорбция в терапии аутоиммунных заболеваний. - Советская медицина, 1981, № 10, с.49-53.

109. Лопухин Ю.М. Гемосорбция и другие эфферентные методы в медицине. - В кн.: 7-й Международный симпозиум по гемосорбции. Наукова Думка. Киев, 1986, с.4.

110. Лопухин Ю.М., Молоденков М.Н., Маркин С.С. и др. Гемосорбция - новый подход к лечению и профилактике атеросклероза. - В кн.: Сорбционные методы детоксикации и иммунскоррекции в медицине. Харьков, 1982, с.93-94.

III. Луениксов Е.А., Новиковская Т.В., Петрова Л.И. и др. Клинический патоморфоз острых химических болезней при их лече-

нии методом гемосорбции. - В кн.: Сорбционные методы детоксикации и иммунокоррекции в медицине. Харьков, 1982, с.94-95.

II2. Дужников Е.А. Особенности детоксикационных лечебных мероприятий в реанимационной практике. - Второй Всесоюзный съезд анестезиологов и реаниматологов. Тезисы докладов. Красноярск, 1981, т.3, с.58-60.

II3. Дужников Е.А., Гельдфарб Ю.С., Косарев В.А. и др. Осложнения гемосорбции. - Хирургия, 1984, № II, с.112-116.

II4. Дужников Е.А., Гельдфарб Ю.С., Косарев В.А. и др. Патогенез и пути профилактики осложнений операции гемосорбции в клинической практике. - В кн.: Сорбционные методы детоксикации и иммунокоррекции в хирургии. Ташкент, 1984, с.11-12.

II5. Луйк А.И., Лукьянчук В.Д. Сывороточный альбумин и бистранспорт ядов. - М., Медицина, 1984, 120 с.

II6. Мазур Л.И., Николайчик В.В., Астапенко В.Г. и др. Осложнения экстракорпоральной гемосорбции и их предупреждение. - Вестник хирургии им.И.И.Грекова, 1983, № 6, с.114-119.

II7. Манин В.Н., Байдун Л.В., Дорсфеева Н.К. и др. Гемосорбция как метод элиминации иммунных комплексов при некоторых заболеваниях крови у детей. - В кн.: Сорбционные методы детоксикации и иммунокоррекции в медицине. Харьков, 1982, с.204-205.

II8. Маргулис М.С., Андрейман Л.А., Сизова С.М. и др. Опыт применения метода гемосорбции при энд- и экзоинтоксикациях организма. - В кн.: Сорбционные методы детоксикации и иммунокоррекции в медицине. Харьков, 1982, с.100-101.

II9. Марочкин А.В., Кравцов Н.Н., Юрченко А.А. и др. Вено-венозная перфузия крови при гемосорбции с использованием катетеризации двух подключичных вен. - Сорбционные методы детоксикации в клинике. Первая Белорусская конференция. Минск, 1983,

с.53.

120. Машковский М.Д. Лекарственные средства. - М., Медицина, 1977, 537 с.

121. Михайлов В.Ф., Потемкин Л.А. Исследование состояния мембран эритроцитов при гемсорбции у собак. - В кн.: Сорбционные методы детоксикации и иммунокоррекции в хирургии. Ташкент, 1984, с.95.

122. Мсшаров О.П., Назаров Т.К., Ушакова М.И. и др. Первый опыт применения гемсорбции при лечении аллергических и аутоиммунных состояний у детей. - В кн.: Сорбционные методы детоксикации и иммунокоррекции в медицине. Харьков, 1982, с.205-206.

123. Мудрая И.С., Николаев В.Т., Галинская В.И. и др. Физиологическая оценка метода аутогемоперфузии через активированный уголь. - Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1977, т.34, № 12, с.653-656.

124. Мудрая И.С. Применение метода аутогемоперфузии через активированный уголь при исследовании нейрогуморальной регуляции регионарного сосудистого сопротивления конечности. - Физиологический журнал, 1979, т.25, № 4, с.438-444.

125. Мсренко Н.С., Савченков И.И., Лурье Б.Л. и др. Влияние гемсорбции на микроциркуляцию крови при деструктивном панкреатите. - В кн.: Сорбционные методы детоксикации в клинике. Первая Белорусская конференция. Минск, 1983, с.55-56.

126. Неговский В.А., Закс И.О., Шапиро В.М. Применение экстракорпоральной гемсорбции в постреанимационном периоде в эксперименте. - Бюллетень экспериментальной биологии, 1978, т.86, № 7, с.6-8.

127. Неговский В.А., Закс И.О., Коновалов Г.А. Экстра-

корпоральные методы детоксикации в реаниматологии. - В кн.: Сорбционные методы детоксикации и иммунокоррекции в хирургии. Ташкент, 1984, с.12-13.

128. Неговский В.А. Очерки по реаниматологии. - М., Медицина, 1986, 256 с.

129. Нахимов Е.И., Таневская Ж.С., Мслчанов А.С. и др. Опыт комплексного лечения больных тяжелыми формами псориаза методом гемосорбции в сочетании с сероводородными ваннами на курорте г.Сочи. - В кн.: Сорбционные методы детоксикации и иммунокоррекции в медицине. Харьков, 1982, с.110-111.

130. Неймарк И.И., Шохет И.Н. Гемодинамика при вено-венозном гемодиализе у больных с острой почечной недостаточностью. - Кардиология, 1974, № 5, с.77-82.

131. Николаев В.Г., Стражееко Д.М., Стрелко В.В. и др. Критерии комплексной оценки углеродных гемосорбентов. - Адсорбция и адсорбенты. Киев, 1976, вып. 4, с.24-29.

132. Николаев В.Г., Шевко А.И., Адаменко Н.П. и др. - А.с. 902754 (СССР). Колонка для гемосорбции. - Оpubл. в Б.И., 1982, № 5, с.16-21.

133. Николаев В.Г., Стрелко В.В. Гемосорбция на активированных углях. "Наукова Думка", Киев, 1979, 285 с.

134. Николаев В.Г. Метод гемокарбоперфузии в эксперименте и клинике. - Наукова Думка, Киев, 1984, 359 с.

135. Новицкая-Усенко Л.В., Крауз В.А., Колесниченко Г.Г. и др. Физиологические и биохимические механизмы гемосорбционного воздействия на организм в условиях экстренных интоксикаций. - В кн.: Сорбционные методы детоксикации и иммунокоррекции в медицине. Харьков, 1982, с.248-249.

136. Остапенко В.А. Клинико-экспериментальная оценка эф-

фективности экстракорпоральных гемо- и лимфосорбции при печеночной и почечной недостаточности. - Автореф. ... дисс. канд., Минск, 1981.

137. Павлов В.А., Левченко А.Д. Применение метода гемсорбции в лечении психозов. - В кн.: Сорбционные методы детоксикации и иммунокоррекции в медицине. Харьков, 1982, с.115-116.

138. Пафомов Г.А., Бурдыга Ф.А., Ширимова М.И. Экспресс-метод определения токсических свойств крови и лимфы с помощью параметров при экс- и эндотоксикозах. - Советская медицина, 1980, № 1, с.42-45.

139. Петренко Ю.С., Хвостенко С.С. Применение гемсорбции в комплексном лечении острой печеночно-почечной недостаточности. - В кн.: Сорбционные методы детоксикации и иммунокоррекции в медицине. Харьков, 1982, с.122-123.

140. Петрунин Д.Д., Олиференко Г.А., Репина С.И. Иммунологическое изучение динамики протеинограммы после гемсорбции у больных с заболеваниями печени. - В кн.: Сорбционные методы детоксикации и иммунокоррекции в медицине. Харьков, 1982, с.251.

141. Постянский Н.Е., Козимец Т.П., Дранко И.В. и др. Гемосорбция в ранних стадиях ожоговой болезни. - Клиническая хирургия, 1983, № 3, с.30-33.

142. Покровский В.И., Радзивил Г.Г., Белобородов В.Б. и др. Гемосорбция при септических состояниях и поражениях ЦНС, вызванных грамотрицательной и грамположительной флорой. - В кн.: Сорбционные методы детоксикации и иммунокоррекции в хирургии. Ташеент, 1984, с.14.

143. Пулатов Ф.С., Курьязов Р.К. Влияние гемосорбции на содержание некоторых иммунореактивных гормонов при острой печеночной недостаточности. - В кн.: Сорбционные методы детоксика-

ции и иммунокоррекции в хирургии. Ташкент, 1984, с.119-120.

144. Пытель А.Я., Гелогорский С.Д., Лепаткин Н.А. и др. Искусственная почка и ее клиническое применение. - М., Медицина, 1961, 292 с.

145. Разнатовский И.М., Дамбинсва С.А., Шостка Г.Д. и др. Ближайшие результаты лечения псориазического артрита методом гемосорбции. - Клиническая медицина, 1986, № 1, с.122-124.

146. Рахмедов Д.Г. Гемосорбция в комплексе лечения больных стабильной и злокачественной симптоматической почечной артериальной гипертонией, рефрактерной к медикаментозному лечению. - Автореферат диссер.канд., М., 1985.

147. Ризаев М.Н., Халмуратова Р.А., Пулатов Ф.С. и др. Влияние экстракорпоральной гемосорбции на уровень гормонов при острой ишемии конечностей. - В кн.: Сорбционные методы детоксикации и иммунокоррекции в хирургии. Ташкент, 1984, с.123.

148. Розенталь Р.Л. Лечение хронической почечной недостаточности. - Рига, Звайгзне, 1984, 235 с.

149. Росс Е.Д. Альдостерон в клинической и экспериментальной медицине. - М. Медицина, 1962, 145 с.

150. Рябов Г.А. Критические состояния в хирургии. - М., Медицина, 1979, 319 с.

151. Рябов Г.А., Семенов В.Н., Бунин В.М. и др. Гемодинамика и транспорт кислорода при гемосорбции у больных деструктивным панкреатитом разлитым перитонитом. - Анестезиология и реаниматология, 1984, № 6, с.3-6.

152. Рябов Г.А., Поспелов В.В., Семенов В.Н. и др. Влияние гемосорбции на содержание некоторых гормонов в крови больных панкреанекрозом и гепаторенальным синдромом. - Анестезиология и реаниматология, 1982, № 3, с.35-37.

153. Рябов Г.А., Поспелов В.В., Семенов В.Н. и др. Анти-стрессорные эффекты гемосорбции у больных в критических состояниях. - В кн.: Сорбционные методы детоксикации и иммунскоррекции в медицине. Харьков, 1982, с.254-255.

154. Рябов Г.А., Семенов В.Н., Бунин В.М. и др. Кислородно-транспортная система организма при гемосорбции у больных в критических состояниях. - В кн.: Сорбционные методы детоксикации в клинике. Первая Белорусская конференция. Минск, 1983, с.66.

155. Рябов Г.А., Семенов В.Н., Косырев А.Б. и др. Влияние гемосорбции на реологические свойства крови. - Анестезиология и реаниматология, 1983, № 3, с.17-20.

156. Рябов Г.А., Семенов В.Н., Косырев А.Б. и др. Реологические свойства крови при гемоперфузии через сорбент СКН-2М. - В кн.: Сорбционные методы детоксикации в клинике. Первая Белорусская конференция. Тезисы докладов. Минск, 1983, с.65-66.

157. Рябов С.И., Шостка Г.Д., Лукичев Б.Г. и др. Применение гемосорбции при хронической почечной недостаточности. - В кн.: Сорбционные методы детоксикации и иммунскоррекции в медицине. Харьков, 1982, с.332.

158. Ряполова И.В., Шилканова З.Т. Поверхностная архитектура эритроцитов и ее функциональное значение в норме и при некоторых анемиях. - Проблемы гематологии и переливания крови. 1978, № 12, с.42-45.

159. Садыков А.С., Арипов У.А., Салихов Ш.И. и др. Структурные особенности и биологическая роль уремических токсинов пептидной природы. - В кн.: Сорбционные методы детоксикации в клинике. Первая Белорусская конференция. Тезисы докладов. Минск, 1983, с.68-69.

160. Садыков А.С., Арипов У.А., Пак Н.П. и др. Бислсгически активные вещества при терминальной стадии хронической почечной недостаточности. – Терапевтический архив, 1982, № 7, с.67–70.

161. Салихов И.Г., Мухамедзянов Ш.А., Туишев Р.И. и др. Показания к применению гемсорбции в клинической практике. – В кн.: Сорбционные методы детоксикации и иммунокоррекции в медицине. Харьков, 1982, с.113–114.

162. Селезнев С.А., Назаренко Г.И., Зайцев В.С. Клинические аспекты микрогемоспируляции. – Л., Медицина, 207 с.

163. Селезнев С.А., Назаренко Г.И., Зайцев В.С. Использование псказателей микроциркуляции в качестве критериев для оценки тяжести и прогнозирования исходов некоторых критических состояний. – В кн.: Актуальные вопросы нарушений гемодинамики и регуляции микроциркуляции в клинике и эксперименте. М., 1984, с.50–54.

164. Серков В.Ф., Горбовицкий Е.Б., Шишкина Л.И. и др. Гемосорбция у новорожденных. – В кн.: Сорбционные методы детоксикации и иммунокоррекции в медицине. Харьков, 1982, с.207–208.

165. Сизова С.М., Сорский Ю.А., Ткаченко Б.О. и др. Сравнительная оценка эффективности гемосорбентов при лечении острой печеночно-почечной недостаточности в эксперименте. – В кн.: Сорбционные методы детоксикации и иммунокоррекции в медицине. Харьков, 1982, с.148–149.

166. Ситников В.А., Трусов В.В., Брындин В.В. и др. Влияние гемсорбции на белковый метаболизм, гормональный гомеостаз и функциональное состояние почек при хронической почечной недостаточности. – В кн.: Сорбционные методы детоксикации и иммунокоррекции в хирургии. Ташкент, 1984, с.138–139.

167. Соловьев Г.М., Радзивил Г.Г. Кровопотеря и регули-
ция кровообращения в хирургии. - М., Медицина, 1973, 335 с.

168. Солодовник В.Д., Высоков А.Н., Солдская Т.И.
Изучение характера изотерм адсорбции активными углями высокомо-
лекулярных соединений из растворов. - В кн.: Сорбционные методы
детоксикации и иммунокоррекции в медицине. Харьков, 1982, с.319-320.

169. Специфическая экстракорпоральная иммунсорбция в ле-
чении атопической бронхиальной астмы и перспективы ее дальней-
шего применения (обсуждение представленных материалов). - Тера-
певтический архив, 1986, № 4, с.46-49.

170. Спас В.В., Галицкий Э.А., Батвинков Н.И. и др. Глю-
кокортиксидный спектр крови при печеночно-почечной недостаточ-
ности до и после гемсорбции. - В кн.: Сорбционные методы де-
токсикации в клинике. Первая Белорусская конференция. Минск,
1983, с.74-75.

171. Старилов А.В., Радловская З.Т. Исследование влияния
гемсорбции серстониона и гистамина при гнойно-воспалительных
процессах органов брюшной полости. - В кн.: Сорбционные методы
детоксикации в клинике. Первая Белорусская конференция. Минск,
1983, с.76.

172. Старосельский И.В., Лисецкий В.А., Люблин В.Д. Из-
менения функционального состояния сердечно-сосудистой системы
под влиянием гемсорбции у онкологических больных. - В кн.:
Сорбционные методы детоксикации и иммунокоррекции в медицине.
Харьков, 1982, с.158.

173. Стебельский А.С. Активность щитовидной железы у
больных с острыми отравлениями ФОИ при применении гемсорбции.-
Тезисы докладов IV съезда анестезиологов и реаниматологов СССР.

Днепропетровск, 1984, с.129-130.

174. Стражеско Д.Н. Электрофизические свойства активных углей и механизмы процессов, происходящих на их поверхности. - Адсорбция и адсорбенты, 1976, вып. 4, с.3-14.

175. Стрелко В.В., Галинская В.И., Давидов В.И. и др. Сравнительное изучение углеродных гемсорбентов. - Адсорбция и адсорбенты, 1976, вып. № 4, с.29-37.

176. Струменский В.Н., Серватник А.В., Триль Б.И. и др. Гемосорбция и ГБО в комплексном лечении печеночно-почечной недостаточности. - В кн.: 3-й Всесоюзный съезд анестезиологов и реаниматологов. Рига, 1980, с.492.

177. Суханов В.А., Сенцов В.Г., Солдатских А.И. и др. Диагностика и профилактика нарушений системы гемостаза и фибринолиза у больных, леченых методом гемосорбции. - В кн.: Сорбционные методы детоксикации и иммунокоррекции в медицине. Харьков, 1982, с.159-160.

178. Тараненко Л.Д., Бондарев В.И., Грищенко Л.З. и др. Возможности гемосорбции в элиминации токсических веществ пептидной природы при разлитом гнойном перитоните. - В кн.: Сорбционные методы детоксикации и иммунокоррекции в хирургии. Ташкент, 1984, с.141-142.

179. Терехов Н.Т., Стариков А.В., Мартыничук А.С. и др. Изменение свертывающей системы и реологических свойств крови у больных с хирургической патологией печени при гемосорбции. - В кн.: Сорбционные методы детоксикации и иммунокоррекции в медицине. Харьков, 1982, с.165-166.

180. Терехов Н.Т., Стариков А.В., Кушко О.В. и др. Гемодиализ и гемосорбционный метод детоксикации при перитоните. - Вестник хирургии им.И.И.Грекова, 1982, № 10, с.42-45.

181. Терехов Н.Т., Стариков А.В., Кушко О.В. и др. Влияние гемсорбции на реологические свойства крови и систему коагуляции у сперированных на желчных путях. - Клиническая хирургия, 1983, № 3, с.21-24.

182. Терехов Н.Т., Стариков А.В., Кушко О.В. и др. Функциональная активность клеток периферической крови при гемсорбции. - В кн.: Сорбционные методы детоксикации в клинике. Первая Белорусская конференция. Минск, 1983, с.77.

183. Терехов Н.Т., Стариков А.В., Бычков В.В. Об использовании метода гемсорбции в лечении эндогенных интоксикаций. - Информационное письмо. Киев, 1981, 16 с.

184. Тимченко В.Г., Белогурова Л.В., Чубяк Н.В. Коагуляционный потенциал крови в условиях лечения гемсорбцией эндогенных интоксикаций. - В кн.: 7-й Международный симпозиум по гемсорбции. Наукова Думка. Киев, 1986, с.148.

185. Тищенко М.И., Смирнов А.Р., Данилов Л.Н. и др. Характеристика и клиническое применение интегральной реографии - нового метода измерения ударного объема. - Кардиология, 1973, т.13, № 11, с.54-62.

186. Ульянов М.И., Микаэлян Н.Т. О гематологических сдвигах при гемсорбции с применением сорбентов МХТИ-2А. - Гемсорбция (труды 2 МОЛГМИ), 1977, т.4XXX, серия Хирургия, вып. 17, с.175-178..

187. Ульянов М.И., Матков О.А., Микаэлян Н.П. и др. Некоторые гематологические сдвиги при гемсорбции с применением угольных сорбентов. - Анестезиология и реаниматология, 1978, № 1, с.77-80.

188. Усенко Л.В., Крауз В.А., Руденко Ю.Г. и др. Оценка влияния гемсорбции на биоэлектрическую активность головного

мозга, а также на центральную, периферическую, мозговую и почечную гемодинамику в зависимости от данных анамнеза. – В кн.: Сорбционные методы детоксикации в клинике. Первая Белорусская конференция. Минск, 1983, с.81–82.

189. Усенко Л.В., Руденко Ю.Г., Петренко Ю.С. и др. Применение гемосорбции в комплексном лечении синдрома эндогенной интоксикации у больных с разлитым перитонитом. – В кн.: Сорбционные методы детоксикации и иммунокоррекции в хирургии. Ташкент, 1984, с.146–147.

190. Устинев А.Г., Давыдов Д.Я., Зарубина Г.В. и др. Состояние сердечно-сосудистой и респираторной системы при прсведении иммуносорбции. – Терапевтический архив, 1986, № 4, с.38–40.

191. Фомин А.С., Кермер А.Я. Метод гемосорбции в комплексном лечении больных с осложненными формами острого инфаркта миокарда. – В кн.: Сорбционные методы детоксикации и иммунокоррекции в хирургии. Ташкент, 1984, с.173–174.

192. Халмуратова Р.А., Курмаев Ш.М., Сидоренко А.И. и др. Особенности эндокринного статуса при гемосорбционной детоксикации у хирургических больных с синдромом эндогенной интоксикации. – В кн.: Сорбционные методы детоксикации и иммунокоррекции в хирургии. Ташкент, 1984, с.149–150.

193. Хвостенко С.С. Влияние гемосорбции на энергетический обмен эритроцитов в условиях экзотоксикозов. – В кн.: Сорбционные методы детоксикации и иммунокоррекции в медицине. Харьков, 1982, с.262–263.

194. Хрошаев В.А., Байбеков И.М. Сканирующая электронная микроскопия гранул гемосорбента до и после гемосорбции. – В кн.: Сорбционные методы детоксикации и иммунокоррекции в хирургии. Ташкент, 1984, с.276.

195. Цыбульский Э.К., Каплин Н.Н., Серков В.Ф. и др. Влияние гемосорбции на иммунитет при гнойно-воспалительных заболеваниях у детей. - В кн.: Сорбционные методы детоксикации и иммуноткоррекции в хирургии. Ташкент, 1984, с.151-152.

196. Чепурсва А.К., Мерцалова Н.М., Дубович Т.И. и др. Влияние персховатости полимеров на тромбообразование. - Медицинская техника, 1977, № 6, с.25-29.

197. Чернух А.М. Микрциркуляция, функция и структура. - М., Медицина, 1972, 211 с.

198. Чертков К.С., Вернигсрова Л.А., Крылов К.П. и др. Неспецифические компоненты в биологическом действии гемосорбции. - В кн.: VII Международный симпозиум по гемосорбции. Киев, 1986, с.39.

199. Чупрасов В.Б., Шестка Г.Д., Енохин А.А. Сопоставление клиренсов гемосорбентов СКН с различными марками диализаторов. - В кн.: Сорбционные методы детоксикации и иммуноткоррекции в хирургии. Ташкент, 1984, с.277-278.

200. Шагисултанов Э.Р., Эпштейн Я.С., Говорухин Е.Д. и др. Применение гемосорбции в комплексном лечении облитерирующих заболеваний сосудов конечностей, - В кн.: Сорбционные методы детоксикации в клинике. Первая Белорусская конференция. Минск, 1983, с.88-89.

201. Шалимов С.А., Скиба В.В., Зубков В.И. и др. Гемосорбция при остром панкреатите и печеночной недостаточности. - В кн.: Сорбционные методы детоксикации и иммуноткоррекции в медицине. Харьков, 1982, с.183-184.

202. Шашков Б.В., Трусов А.А. Об использовании метода гемоскарбеперфузии в лечении эндогенных интоксикаций. - Киев, 1981, с.6-8. Информационное письмо.

203. Шиманко И.И., Мусселиус С.Т., Милсванс Ю.С. и др. Сорбционная детоксикация при острой печечно-почечной недостаточности. - В кн.: Сорбционные методы детоксикации и иммунокоррекции в медицине. Харьков, 1982, с.188.

204. Шиманко И.И., Мусселиус С.Т., Галкина Г.С. Принципы и методы лечения острой печечно-почечной недостаточности. - В кн.: 3-й Всесоюзный съезд анестезиологов и реаниматологов. Рига, 1983, с.498.

205. Шиманко И.И., Суздалева В.В., Киселева А.А. и др. Комбинированные методы детоксикации при нестолжных состояниях. - В кн.: Сорбционные методы детоксикации и иммунокоррекции в хирургии. Ташкент, 1984, с.158-159.

206. Ширинсва М.М., Бурыкина И.А., Иванина Т.А. и др. Изменение реологических свойств крови и функции эритроцитов в результате гемсорбции. - В кн.: Сорбционные методы детоксикации и иммунокоррекции в медицине. Харьков, 1982, с.268-269.

207. Шуркалин Б.К., Перепелица В.Н. Гемсорбция в комплексном лечении атеросклеротического поражения сосудов нижних конечностей. - В кн.: Сорбционные методы детоксикации в клинике. Первая Белорусская конференция. Минск, 1983, с.89-90.

208. Шутулкс Б.И. Гепатреральный синдром.-Л., Медицина, 1976, 134 с.

209. Якушин В.И., Бобков Ю.И., Васильев И.Т. и др. Поиски путей оптимизации метода гемсорбции. - В кн.: Сорбционные методы детоксикации и иммунокоррекции в хирургии. Ташкент, 1984, с.163.

210. Ярославский А.А., Фирсов Н.М., Коиндаев А.А. Экспериментальное определение эффективности гемсдиализа некоторых веществ. - Бюллетень экспериментальной биологии, 1971, № 4, с.38-40.

211. Alband I.M., Elins R.P., Maritz G. Sensitive precise radioimmunoassay of serum-insulin relying on charcoal separation of bound and free hormone moieties.- *Acta Endocrinol.* 1972, 70, p.487-509.

212. Amano I., Iwatsuki S., Maeda K., Ohta K. Hepatic assist using beadtype charcoal.- In: *Artificial kidney, artificial liver and artificial cells.* Ed. T.M.S. Chang. Plenum Press, New York, London 1978, p.89-99.

213. Andrade I.D., Kunitomo K., Wagenen R. van et al. Coated adsorbents for direct blood perfusion. HEMA-activated carbon.- *Trans. ASAI0*, 1971, 17, p.222-228.

214. Andrade I.D., Wagenen R. van, Chen C. et al. Coated adsorbents for direct blood perfusion. - *Trans. ASAI0*, 1972, 18, p.473-483.

215. Andrade I.D., Coleman D.L., Kim S.M. et al. The coating of activated carbons for optimal blood compatibility. - In: *Artificial liver support.* Eds. R. Williams, I.M. Urray. Pitman Med., Lyon-London 1975, p.84-92.

216. Andreyev G., Krivulis D., Groshev A. et al. Can hypotension be caused by a reduction of biological active substrates during haemoperfusion? - *Crit. Care Med.*, 1981, 9, 3, p.174.

217. Anton A.H., Sayr D.S. A study of the factors affecting the aluminium oxide trihydroxyindole procedure for the analysis of catecholamines. - *J. Pharm. and Exp. Ther.*, 1962, 138, 3, p.360-375.

218. Babb L., Popovich R.P., Christopher T.G., Scribner B.H. The genesis of the square meter-hour hypothesis. - *Trans. ASAI0*, 1971, 17, p.81-95.

219. Baer P.G. Hormonal system and renal haemodynamics. - *Ann. Rev. Physiol.* 1980, 42, p.589-601.

220. Barakat T., Mac Phee I.W. Experiments with an extracorporeal carbon column as a simplified artificial kidney. - *Brit. J. Surg.*, 1970, 57, 8, p.580-583.

221. Barger A.C. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system in the regulation of blood pressure. - *Advances in nephrology from the Necker hospital*, 1980, 9, p.271-293.

222. Bartels O., Grumeth M., Issel W. et al. Hormonal and metabolic changes during charcoal haemoperfusion. - Intensive Care Med., 1977, 3, 3, p.197.

223. Bayard F., Beitins I.Z., Kowarski A., Migeon C.I. Measurement of aldosterone secretion by radioimmunoassay. - J.Clin. Endocrinol., 1970, 31, p.507-615.

224. Bergström I., Furst R. Uraemic toxins.- In: Replacement of renal function by dialysis. - Erds. W. Drukker et al. New York 1978, p.334-368.

225. Bermann I., Rudorff K.H., Gockenjan G. et al. Charcoal haemoperfusion in thyroid storm.- Lancet, 1977, I, p.248.

226. Bessis M. In : Cell shape.- Springer - verlag, New York, Heidelberg, Berlin, 1973, p.1-25.

227. Bismouth C., Wattel F., Gosselin B. L'hémoperfusion sur charbon active enrobe.- Nouv.presse med., 1979, 8, p.1235-1238.

228. Bobeck I.D., Cippolletti I., Wexler M. Isotermic and kinetic studies of uremic metabolite adsorption with amberlite XE-344 resin. - Kidney Int., 1978, 13, Supp.8, p.163-169.

229. Burmann K.D., Seager H.C., Briggs W.A. et al. Resin hemoperfusion : a method of removing circulating thyroid hormones. - J.Clin.Endocrinol.Metab., 1976, 42, p.70-78.

230. Bunting S., Moncada S., Vane I.R. et al. Prostacyclin, New York, 1979, 33, 161, p.361-369.

231. McCabe W.R., Treadwell T.L., De Maria A. Pathophysiology of bacteremia. - Am.J.Med., July 28, 1983, p.7-13.

232. Caroline A.R. Acute hepatic failure in terminal patients.- Postgrad.Med., 1980, 68, 3p.118-123.

233. Carsten M.E., Miller I.D. Effects of prostaglandins oxytocin on calcium release from an uterine microsomal fraction.- J.biol.chem., 1977, 252, p.1576-1581.

234. Chang T.M. Artificial cells.- Springfield, 1972.

235. Chang T.M. Haemoperfusions over microencapsulated adsorbent in a patient with hepatic coma. - Lancet, 1972, 2, p.1371-1372.

236. Chang T.M., Michelsen M. The characterisation of possible "toxin" metabolites in patients with chronic renal failure and hepatic coma.- Trans.Amer.Soc.Artif.Intern.Organs, 1973, 19, p.314-319.

237. Chang T.M. Microencapsulated adsorbent hemoperfusion for uremia, intoxication and hepatic failure.-Kidney Int., 1975, 7, p.387-392
238. Chang T.M. Platelet surface interaction. Effect of albumine coating on heparin complexing on thrombogenic surfaces.-Can.J.Physiol.Pharmacol., 1977, 52, p.275-285
239. Chang T.M. Hemoperfusion, exchange transfusion, cross circulation, liver perfusion, hormones and immobilized enzymes.-In: Artificial liver support, Berlin, 1981, p.126-133
240. Churchill P.C., Churchill M.C., McDonald F.D. Effect of saline and mannitol on renin secretion and distal tubular sodium in rats.-Circul.Research, 1979, 45, 6, p.786-792
241. Clarke I.A., Salisbury A.I. Surface ultramicroscopy of human blood cells.-Nature, 1967, 215, p.402-404
242. Clifford A.B. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system in the regulation of blood pressure.-Advances in nephrology from the Necker hospital, 1982, 6, p.291-302
243. Cier I.F. La physiologie du systeme renine-angiotensine.-J.Physiol., Paris, 1979, 75, p.179-193
244. Coghlan I.P., Denton D.A., Goding I.R., Wright R.D. The control of aldosterone secretion.-Postgrad.Med., 1960, 36, p.76-88.
245. Conn H.O. A rational approach to the hepatorenal syndrome.-Gastroenterology, 1973, 65, p.321-340
246. O'Conner W.I. Normal sodium balance in dogs and man.-Cardiovascular Research, 1977, 11, p.375-408
247. Craddock P.R., Fehr I., Bridham K.L. et al. Complement and leukocyte-mediated pulmonary dysfunction in haemodialysis.-N.Engl.J.Med., 1977, 296, p.769-784
248. Dag R.P., Luetscher I.A., Gonzales C.M. Occurrence of big renin in human plasma, amniotic fluid and kidney extracts.-J.clin.Endocrin.Metab., 1975, 40, p.1078-1084
249. Davis I.O., Freeman R.H. Mechanisms regulating renin release.-Physiol.Rev., 1976, 56, p.1-56
250. Dag R.P., Morris B.I. Properties of inactive renin in human plasma.-Clin.Exp.Pharmacol.Physiol., 1976, 6, p.611-624

251. Davis I.M., Morgan T. Renin secretion at the individual nephron level.-Pfl.Arch., 1975, 359, I, p.232I
252. Derkx F.H.M., Torn-Tjong H.L., Manin T. et al. Activation of inactive plasma renin by tissue kallikrein.-J.Clin.Endocrin.Metab., 1979, 49, 5, p.765-769
253. Denti E., Luboz M.P. Adsorption characteristics of cellulose acetate coated charcoals.-J.Biomed.Med.Res., 1975, 9, p.143-150
254. Dew M.E., Michelakis A.M. Effects of prostaglandins on renin release in vivo.-Pharmacologist, 1974, 15, p.198-207
255. Dintenfass L. Blood rheology as a diagnostic and predictive tool in cardiovascular diseases.-Angiology, 1974, 25, 6, p.365-372
256. Dormandy I.A. Clinical significance of blood viscosity.-Ann.Roy.Coll.Surg.Engl., 1970, 47, 4, p.211-228
257. Dupox I., Gbikpli-Benissan G. Place des methodes d'ecou-ration extrarenale dans le traitement des intoxications aigues.-Bordeaux med., 1978, II, p.p.2601-2608
258. Early L. Summary and conclusions of round table - presentations of diagnostic criteria.-In; Hepatorenal syndrome.Ed. Bartolie Chiandussi, Piccin Medical Books, Padova, 1979, p.493-501
259. Eggena P., Chu C.L., Barrett I.D., Sanbri M.D. Purification and partial characterisation of human angiotensin.-Biochem.biophys.acta, 1976, 427, p.208-217
260. Erdös E.G. The angiotensin I converting enzyme.-Federation Proceedings, Federation of American Societies for experimental Biology, 1977, 36, p.1760-1765
261. Erdös E.G. Conversion of angiotensin I to angiotensin II.-Am.J.Med., 1976, 60, p.749-759
262. Fennimore I., Munro G.D. Design problems.-In: Artificial liver support.Ed. R.Williams.Pitman Med., 1975, p.330-336
263. Fischer I.E., Baldessarini R.I. Pathogenesis and therapy of hepatic coma.-In: Progress in liver disease.Grune & Stratton, New York, 1976, p.363-397
264. Fletcher I.R., McKee A.E., Mitchel M.K. et al. Twenty-four hour membrane oxygenation without anticoagulation in dogs.-Surgery, 1976, 80, 2, p.214-223

265. Foex R. Pathophysiologie des Schocks.-Anaesthesist, 1984,45,p.I-10
266. Fraser R. Controle of aldosterone secretion.-Clin.Sci. Mol.Med.,1979,56,5,p.389-399
267. Freeman R.H.,Davis I.O.,Johnson I.A.et al. Arterial pressure regulation during haemorrhage.Homeostatic role of angiotensin II (38735).-Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine,1975,149,p.190-222
268. Funk-Brentano I.L.,Cueille G.E.,Man N.K. A defense of the middle molecule hypothesis.Kidney Int.,1978,13,p.31-35
269. Fürst P.,Zimmerman L.,Bergström I. Determination of endogenous "middle" molecules in normal and uremic body fluids.-Clin.Nephrol.,1976,5,4,p.178-189
270. Gastinne H.,Voultoury I.C.,Beck C.et al. Thyroid storm treatment with charcoal haemoperfusion.-Crit.Care Med.,1981,9,3,p.174
271. Gazzard B.G.,Weston M.I.,Murray-Lyon I.M. et al. Charcoal haemoperfusion in the treatment of fulminant hepatic failure.-Lancet,1974,1,7870,p.1301-1307.
272. Geogre R.I.D.,Tinker I. The pathophysiology of shock.-Care Crit.,III Part,Berlin ed.,1983,p.163-187.
273. Gilfrich H.I.,Okonek S.,Mans M.et al. Digoxin and digitoxin elimination in man by charcoal haemoperfusion.-Klin.Wochenschr.,1978,56,p.1179-1183.
274. Gimson A.E.S.,Canalese I.,Hughes R.D. et al. Charcoal haemoperfusion with prostacyclin in the treatment of fulminant hepatic failure.-Clinical Pharmacology of Prostacyclin,1981,3,p. 211-218.
275. Glaz E.,Vecsei P. Aldosterone.-Pergamon Press,Oxford, 1971.
276. Goldberg L.I. Recent advance in the pharmacology of catecholamines.-Int.Care Med.,1977,3,p.233-241.
277. Goulding R. Experience with haemoperfusion in drug abuse.-Kidney Int.,1976,10,p.338-340.
278. Gouding R. Use of coated adsorbent haemoperfusion in acute intoxication.- In: Artificial kidney,artificial liver and

artificial cells. Ed. T.M.S. Chang. Plenum Press, New York, London, 1978, p. 132-142.

279. Haapenen E.I. Haemoperfusion in acute intoxication. Clinical experience with 48 cases. - In: Pentti J. Halonen. Stockholm, 1982, p. 76-81.

280. Hackenberg M., Gross R., Hacental E. et al. Interference between renal perfusion pressure and renal sympathetic nerves affecting renin release in the conscious dog. - Pflügers Arch., 1979, 382, Suppl., p. I-16.

281. Hampel G.B., Widdop U., Goulding R. Adsorptive capacities of haemoperfusion devices in clinical use. - Artif. Organs, 1978, I, p. 363-366.

282. Hampel G.B., Crone P., Widdop U., Goulding R. Experience with fixed-bed charcoal haemoperfusion in the treatment of severe drug intoxication. - Arch. Tox., 1980, 45, p. 133-141.

283. Handler I.G. Antidiuretic hormone. - Ann. Rev. Physiol., 1981, 43, p. 611-624.

284. Hanicki L., Cichocki T., Sarnecka-Keller M. Influence of middle-sized molecule aggregate from dialysate of an uremic patient on lymphocyte transformation in vitro. - Nephron, 1976, 17, I, p. 73-80.

285. Hardaway R.M. Bissiminted intravascular coagulation in experimental and clinical shock. - Am. J. Cardiol., 1967, 20, p. 161-176.

286. Hedlin A.M., Lon G., Cesmond D.H. Fibrinolysis, renin activity and prerenin in normal women: effects of exercise and oral contraceptive medication. - Clin. Endocr. Metab., 1979, 49, 5, p. 663-671.

287. Hennemann H., Richter I.E., Brumswing D. et al. Hämo-perfusion - Pro und Kontra. - Klin. Wschr., 1977, 55, p. 533-537.

288. Hennemann H., Naujoks R., Gattermöhner W. et al. Hämo-perfusion bei Schlafmittelvergiftung. - Dtsch. Med. Wschr., 1976, 101, p. 155-158.

289. Hennemann H., Richter I.E., Kabler G. et al. Wann lohnt sich die Kohleperfusion? II. - Arbeitstagung über Hämo-perfusion. Erlangen, 1976, p. 43-46.

290. Henrich W.L., Schreier R.W., Berl T. Mechanisms of renin secretion during hemorrhage. - J. Clin. Invest., 1979, 64, p. 1-7.

291. Hofbauer K.G., Konrads A., Schwarz K., Werner U. Effect of cyclic AMP on renin release in the isolated perfused rat kidney.-Klin.Wschr., 1978, 56, p.41-57.
292. Horres C.R., Hill I.B., Ellis F.W. The adsorption of sympathomimetic agents by activated carbon haemoperfusion.-Trans.Am.Soc.Artif.Intern.Organs, 1976, 22, p.452-465.
293. Inagami T., Hirose S., Murakami K. et al. Native form of renin in the kidney.-J.Biol.Chem., 1977, 252, p.7733-7737.
294. Imoto T., Sumi S., Iagishiate K. Effects of detergents of fatty acids on proteolysis of lysozymes.-Agric.Biol.Chem., 1980, 44, 5, p.1031-1035.
295. Kangasano M., Metsä-Ketelä J., Vapaatalo H. Effects of prostaglandines on rat cardiac adenylate cyclase.-Europ.J.Pharm., 1978, 52, p.93-98.
296. Keusch-Beck M., Keusch G., Bammatter F. et al. Hämo-perfusion mit Aktivohle zur Behandlung von Intoxikationen.-Schweiz.Med.Wschr., 1984, 110, p.1566-1575.
297. Khairallah F.A., Khosta M.C., Bumpus F.M. et al. Biological activity of angiotensin.-V.Scientific Meeting of the International Society of Hypertension, Paris, 1978, p.138-144.
298. Klinkmann H., Falkenhagen D., Couftney I.M. Blood purification by haemoperfusion.-Int.J.Artif.Organs, 1979, 2, p.296-308.
299. Klinkmann H. Detoxikationsverfahren des Blutes bei nichtrenalen Erkrankungen.Versuch einer kritischen Wertung.-Dtsch.Gesundswesen, 1979, 34, 41, p.2039-2042.
300. Kjellstrand C.M. The clinical significance of middle molecules.-Dialysis & Transplantation, 1979, 860-865.
301. Kokot F., Pietrek I., Federenski M. Influence of haemoperfusion on the concentration of alfametildigoksin and hormones in plasma.-Kidney Int., 1979, 15, p.404-410.
302. Kolf W.I. Dialysis of schizophrenics : weird and novel application of dialysis, hemoperfusion, hemofiltration and peritoneal dialysis : Witchcraft? - Presented at the meeting of Am. Soc.Artif.Intern.Organs, Chicago, Illinois, USA, on April 27, 1978.
303. Langard O. Hemodynamic and adrenergic mechanisms for renin release.-J.Oslo City Hosp., 1984, 34, 10, p.97-107.
304. Laragh I.H., Ulick S., Yamiszewicz V. et al. Aldosterone secretion in primary and malignant hypertensive subjects.-Circ. Res., Suppl., 1966, 18, p.158-171.

305. Laragh I.H. Atrial natriuretic hormone, the renin-aldosterone axis, and blood pressure-electrolyte homeostasis.-*New Engl.J.Med.*, 1985, November 21, p.1330-1340.
306. Leber H.W., Neuhauser N., Gouheaud C. Chronic uremia - haemodialysis or haemoperfusion.- In: *Artificial organs*. Eds.R. Kennedy et al. Macmillan Press, London, 1977, p.221-226.
307. Locket S. Barbiturate antagonist.-*Proc.Roy.Soc.Med.*, 1970, 63, p.427-430.
308. Lorch I.A., Garella S. Hemoperfusion to treat intoxications.-*Ann.Int.Med.*, 1979, 91, p.101-107.
309. Martin A.M., Gibbins I.K., Oduro M. et al. Clinical experience with cellulose coated carbon hemoperfusion.-In: *Artificial kidney, artificial liver and artificial cells*.-Ed.T.M.S.Chang. Plenum Press, New York, London, 1978, p.143-154.
310. Martin A.M., Gibbson I., Jonson E. The clinical use of a carbon haemoperfusion column.-In: *Artificial organs*. Eds.R.Kennedy et al. Macmillan Press, London, 1977, p.196-201.
311. Masso R., Russo M., Raimondo V. Effetto potenziale di alcuni acidi grassi nell'aggregazione plastrinica indotta da ADP, collagene e epinefrina.-*Boll.Soc.Ital.Biol.Sper.*, 1980, 56, 6, p.525-569.
312. Matthews H. Drug overdose.-*Medicine (London)*, 1972, 4, p.272-286.
313. Maura A.M., Simpkins H. Cyclic AMP levels in cultured myocardial cells under the influence chronotropic and inotropic agents.-*J.Mol.Cell.Cardiol.*, 1975, 7, p.71-77.
314. Morgan R.I., Iuvendra M.I., Philbin D.M. Water metabolism and antidiuretic hormone (ADH). Response following injury.-*J.Trauma*, 1980, 20, 6, p.468-472.
315. Müller I. Regulation of aldosterone biosynthesis.- Springer Verlag, Heidelberg, New York, 1981.
316. Nakamura K. Treatment of acute renal failure with hemopurification combining direct hemoperfusion and hemodialysis.-*J.Exp.Clin.Med.*, 1982, 7, 6, p.691-698.
317. Norleu R.I., Gant N.F., Everett R.B. et al. Vascular responsiveness to pressor agents during human pregnancy.-*J.Reproductive Med.*, 1984, 23, 3, p.116-118.

318. Oparil S., Haber E. The renin-angiotensin system.-New Engl.J.Med., 1974, 291, p.389-401.

319. Osmond D.H., Lo E.K., Loh A.I. et al. Kallikrein and plasmin as activators of inactive renin.-Lancet, 1978, 8104, p. 1375-1377.

320. Oules R., Asara H., Baum A. et al. The removal of uremic small and middle molecules and free amino acids by charcoal hemoperfusion.-Trans.Am.Soc.Artif.Intern.Organs. 1977, 23, p.583-589.

321. Oules R., Furst P., Bergström I. Hemoperfusion and removal of middle molecules.-In: Artificial kidney, artificial liver and artificial cells. Ed. T.M.S.Chang. Plenum Press, New York, London, 1978, p.153-165.

322. Oules R., Emond C., Claret G. et al. Middle molecule accumulation in uremia - an "extra uremic factor".-In: Artificial organs. Paris, 1981, Suppl. to Vol.4, p.177-183.

323. Paganini E.P. Haemoperfusion - rediscovered.-Dialysis & Transplantation, 1980, 9, 6, p.588-619.

324. Pagni E. Ruolo del myocardial depressant factor nella patogenesi della shock.-Minerva anest., 1980, 46, 9, p.1001-1032.

325. Paniti F.I., Capitanio A., Manucci L. et al. Acquired dysfunction due to the circulation of "exhausted" platelets.-Amer.J.Med., 1980, 69, 2, p.235-240.

326. Peach M.I. Renin-angiotensin system : biochemistry and mechanism of action.-Physiol.Rev., 1977, 57, p.313-370.

327. Piskin E. Coating materials and methods for charcoal hemoperfusion.-In: The past, present and future of artificial organs. Eds. E.Piskin & T.M.S.Chang. Meteksan Publ., Ankara, 1983, p. 152-169.

328. Prinzen F., Vusse G.J., Coumans N.A. et al. The effect of elevated free fatty acid concentrations on hemodynamics and myocardial metabolism and blood flow during ischemia.-Basic Res. Cardiol., 1981, 76, 2, p.197-210.

329. Rawes R. Fatty acid source, a factor in heart disease.-Chem. & Eng. News, 1981, 59, 6, p.24-38.

330. Reid I.O., Morris B.I., Ganong W.F. The renin-angiotensin system.-Ann.Rev.Physiol., 1978, 40, p.377-410.

331. Ring-Larsen H., Palazzo U. Renal failure in fulminant hepatic failure and terminal cirrhosis : a comparison between incidence, type and prognosis. - Gut, 1981, 22, p. 585-591.

332. Rippe B., Grega G. Effect of isoprenaline and cooling on histamin induced changes of capillary permeability in the rat hind quarter vascular bed. - Acta Physiol. Scand., 1978, 103, 3, p. 252-263.

333. Röckel A. Tierexperimentelle Befunde bei Hämoperfusion (Aktivkohle und Amberlite XAD-4). - Arbeitstagung über Hämoperfusion, Erlangen, 1976, p. 74-79.

334. Sancho I.R., Burton F.R. The role of renin-angiotensin-aldosterone system in cardiovascular homeostasis in normal human subject. - Circulation, 1985, 53, p. 400-405.

335. Sangster B., van Heijt N.P., Sxma I.I. The influence of haemoperfusion on homeostasis and cellular constitution of the blood in the treatment of intoxications. - Arch. Toxicol., 1981, 47, p. 269-278.

336. Schechter D.C., Nealon T.F., Gibbon U.H. A simple extracorporeal device for reducing elevated blood ammonia levels. - Surgery, 1958, 44, p. 892-897.

337. Schellenberger M.K., Gordon I.H. A rapid simplified procedure for simultaneous assay of norepinephrine, dopamine and 5-hydroxytryptamine from discrete brain areas. - Anal. Biochem., 1971, 39, p. 356-372.

338. Schiop T., Barckow D., Zimmermann D. Effect of haemoperfusion on glucose, ATF, STH and insulin. - Int. Care Med., 1977, 3, 3, p. 197.

339. Schreiner G. Treatment of acute intoxication. - In : Artificial kidney, artificial liver and artificial cells. Ed. T.M.S. Chang. Plenum Press, New York, London, 1978, p. 293-295.

340. Schröder K.E., Pfeiffer E. Discussion in radioimmunoassay methods. - Eds. K.E. Kirmann & W.M. Hunter. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1971, p. 310-312.

341. Schweizer R., Iselin B., Kappeler H. et al. Synthese hochwirksamer mit der Aminosäuresequenz des Hypertensins 2 aus Rinderserum. - Helv. Chim. Acta, 1958, 41, p. 1287-1308.

342. Segener N.G., Gröschel I., Habermann I., Hork R. Aktivkohle-Hämoperfusion in der Behandlung der thyreotoxischen Krise. - In: Entgiftung mit Hämoperfusion, Verlag Carl Bindernagel, Friedber-

Hessen, 1976, p. I40-I51.

343. Shattil S.I., Bennet I.S. Platelets and their membranes in haemostasis : physiology and pathophysiology. - Ann.Int.Med., 1980, 94, I, p. I08-II3.

344. Shimp N. Hepatorenal syndrome. - Minn. Med., 1975, 58, p. 479-485.

345. Shore T.A. A method for the fluorometric assay of histamine in tissue. - J.Pharmacol.Exp.Ter., 1959, I27, p. I82-I88.

346. Sideman S., Chang T.M.S. Hemoperfusion : state of the art and future requirements. - Artif.Organs, 1980, 4, I, p. 70-74.

347. Siemsen A.W., Dunea G., Mamdani B.H. et al. Charcoal hemoperfusion for chronic renal failure. - Nephron, 1978, 22, p. 386-390

348. Silk D., Trewby P.N., Hamid A. Treatment of fulminant hepatic failure by charcoal hemoperfusion and hemodialysis. - In : Artificial kidney, artificial liver and artificial cells. Ed. T.M.S. Chang. Plenum Press, New York, London, 1978, p. I25-I34.

349. Skinner S.L., Dunn J.R., Mazetti J. et al. Purification, properties and kinetics of sheep and human renin substrates. - Austr.J.Exp.Biol.Med.Sci., 1975, 53, p. 77-78.

350. Skinner S.L., Lumbers E.R., Symonds E.M. Alteration by oral contraceptives of normal menstrual changes in plasma renin activity, concentrations and substrate. - Clin.Sci., 1969, 36, p. 66-76.

351. Skinner S.L., Cran E.I., Gibson R. et al. Angiotensin I and II, active and inactive renin, renin substrate, renin activity and angiotensinase in human liquor amnii and plasma. - Amer.J. Obstetr.Gynaecol., 1975, I2I, p. 626-630.

352. Sprug C.L., Schultz D.R., Marcial E. et al. Complement activation in septic shock patients. - Crit.Care.Med., 1986, I4, 6, p. 525-528.

353. Stein G., Demme U., Spefirschneider H. et al. Detoxication mittels Hämo-perfusion. - Z.ges.inn.Med.(Leipzig), 1981, 36, p. 963-969.

354. Takii I., Takahashi N., Inagami T. A new form renin in normal human plasma : "big renin" is a mixture of inactive prorenin and the new active high molecular weight renin. - Life Sci., 1980, 26, 5, p. 347-353.

355. Terman D. Extracorporeal immunoadsorbents for extraction of circulating immune reactants. - In : Sorbents and their clinical application. - Ed.C.Giordano.Academy Press, New York, 1980, p.469-481.
356. Tewksbury D.A., Frome W.L., Dumas M.L. Characterization of human angiotensinogen. - J.Biol.Chem., 1978, 253, p.3817-3831.
357. Thysel H., Lindholm T., Heinegard D. et al. A haemoperfusion column using cellophane coated charcoals. - Proc.Eur.Soc. Artif.Organs, 1976, 2, p.212-215.
358. Tofte R.W., Williams D.N. Toxic shock syndrome. - JAMA, 1981, 13, p.2163-2167.
359. Uhlich E. Angiotensin stimulated AVP release in humans. - Klin.Wschr., 1975, 53, p.177-180.
360. Van Wageningen R.A., Steygall M., Lents D.I. et al. Activated carbons for medical applications : in vitro microparticle characterization and solute absorption. - Biomat.Med.Devices & Artif.Organs, 1975, 3, 3, p.319-364.
361. Vecsei P., Hackethal E., Ganten D. The renin-angiotensin-aldosterone system. Past, present and future. - Klin.Wschr., 1978, 56, Suppl.I, p.5-21.
362. Verpooten G.A., De Broe M.E. The effect of charcoal haemoperfusion on catecholamine levels in severely intoxicated patients. - Clin.Toxicol., 1981, 18, 2, p.127-131.
363. Werning C. Das Renin-Angiotensin-Aldosteron System. - G.Thieme, Stuttgart, 1972.
364. Wessler S., Gittel S.N. Heparin : new concepts, relevant to clinical use. - Blood, 1979, 53, 4, p.525-544.
365. Weston M.I. Hepatorenal failure. - Resuscitation, 1978, 5, p.235-253.
366. Williams R.W. Hepatic failure and development of liver support system. - Progr.in Liver Dis., 1976, 5, 25, p.418-530.
367. Wilson M.E., Brackett D.I. Release of vasoactive hormones and circulatory changes in shock. - Circ, Shock, 1983, 11, 13, p.225-234.
368. Winchester I.E., Ratcliffe I.G., Carlyle E., Kennedy A. Solute, amino acid and hormone changes with coated charcoal haemoperfusion in uremia. - Kidney Int., 1978, 14, p.74-81.

369. Woods H.F., Weston M.I., Bunting S. et al. Prostacyclin eliminates the thrombocytopenia associated with charcoal hemoperfusion and minimises heparin and fibrinogen consumption.- *Artif.Organs*, 1980, 4, 3, p.176-179.

370. Worley R.I., Gant N.F., Everett R.B., MacDonald P.C. Vascular responsiveness to pressor agents during human pregnancy. - *J.Reproductive Med.*, 1979, 23, 3, p.II5-II8.

371. Yatzidis H. A convenient hemoperfusion microapparatus over charcoal for the treatment of endogenous and exogenous intoxications : its use as an effective artificial kidney. - *Proc.Eur.Dial.Transpl.Assoc.*, 1963, I, 83-87.

372. Yatzidis H. Recherches sur l'epuration extra-renale du carbon actif. - *Nephron*, 1964, I, p.310-312.

373. Yatzidis H. The charcoal artificial kidney in clinical practice.- In : Paper presented at Cleveland clinic foundation.Cleveland, 1966, p.84-II6.

374. Yatzidis H., Dreopoulos D., Triantaphyllidis D. et al. Treatment of severe barbiturate poisoning. - *Lancet*, 1965, 2, p. 216-217.

375. Yatzidis H., Oreopoulos D. Early clinical trials with sorbents. - *Kidney Int.*, 1976, 10, p.215-217.

376. Zieve H., Nicoloff D.L. Pathogenesis of hepatic coma.- *Ann.Rev.Med.*, 1975, 26, p.143-157.