

Министерство здравоохранения Российской Федерации

Международный фонд развития биомедицинских
технологий им. В.П. Филатова

ТКАНЕВАЯ ТЕРАПИЯ. ПЛАЦЕНТА

Сборник авторефератов
кандидатских и докторских
диссертаций
(1933–2019)

Под общей редакцией В.А. Максимова

Москва
2022

УДК 615.361:611.013.85
ББК 53.53

Редактор:

заслуженный врач РСФСР,
заслуженный деятель науки РФ,
профессор, академик РАЕН
и Европейской академии естественных наук
Максимов В.А.

Составители:

заслуженный врач РСФСР,
заслуженный деятель науки РФ,
профессор, академик РАЕН
и Европейской академии естественных наук
Максимов В.А.
доктор медицинских наук, профессор
Громова О.А.
кандидат экономических наук, академик РАЕН
Диброва Е.А.

C23

**Сборник авторефератов кандидатских и докторских диссертаций
«Тканевая терапия. Плацента»** / составители: В.А. Максимов,
О.А. Громова, Е.А. Диброва; под общей редакцией В.А. Максимова –
Москва: Международный фонд развития биомедицинских технологий
им. В.П. Филатова, 2021. – 820 с.

Сборник авторефератов диссертационных работ
(кандидатских и докторских) по проблеме тканевой терапии
плаценты, выполненных в СССР и России с 1933 по 2019 г.
при различных нозологических формах.
Данный сборник предназначен для практикующих врачей, научных
работников, аспирантов, ординаторов и студентов медицинских вузов.

ISBN 978-5-6047317-1-0



© Международный фонд развития биомедицинских
технологий им. В.П. Филатова, 2022
© Коллектив составителей, 2022

СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие. Академик РАН **А.Г. Чучалин** 9

РАЗДЕЛ I. ИСТОРИЯ ВОПРОСА

Тканевая терапия.
Лауреат сталинской премии акад. **В.П. Филатов** 17

Б.С. Бродский. Академик В.П. Филатов и его метод
тканевой терапии 27

Э. Готье. Рене Лаеннек 1781-1826.
(Из истории медицины начала XIX века) 41

РАЗДЕЛ II. ФИЗИОЛОГИЯ. ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

П.А. Перевозчиков. Медико-технологические и методологические
аспекты изучения регенеративных процессов в склере при
имплантации нанодисперсной плаценты в эксперименте.
Автореф. докт. дисс. Москва – 2019 63

С.Г. Течиева. Комбинированное применение фореза
экстракта плаценты и лазерных технологий в коррекции
атрофических рубцов.
Автореф. канд. дисс. Москва – 2016 99

А.А. Кониева. Влияние экзогенных мезенхимальных стволовых
клеток плаценты человека на динамику некоторых патологических
процессов ЦНС в эксперименте.
Автореф. канд. дисс. Москва – 2010 121

Д.В. Пахомов. Фармакологическая коррекция препаратом
плацентарных гликозаминогликанов ряда побочных эффектов
циклофосфана и преднизолона.
Автореф. канд. дисс. Уфа – 1997 145

О.М. Васенева. Динамика морфологических изменений пересаженных под кожу тканей плаценты, селезенки и щитовидной железы в эксперименте.
Автореф. канд. дисс. Хабаровск – 1958 163

РАЗДЕЛ III. ОФТАЛЬМОЛОГИЯ

Рами Нтефе. Ретросклеропломбаж взвесью плаценты при близорукости и дегенеративных заболеваниях сетчатки и некоторые стороны механизма его действия.
Автореф. канд. дисс. Одесса – 1992 181

Г.А. Драгомирецкий. Тканевая терапия миопического хориоретинита.
Автореф. канд. дисс. Одесса – 1953 199

Э.И. Машкевич-Медреш. Лечение различных глазных заболеваний подсадкой сухой плаценты.
Автореф. канд. дисс. Харьков – 1951 213

И.Г. Ершкович. Тканевая терапия последствий военных травм глаза.
Автореф. докт. дисс. Одесса – 1949 225

РАЗДЕЛ IV. АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

И.И. Клинова. Влияние плаценты на свертываемость крови.
Автореф. канд. дисс. Чита – 1972 239

М.П. Никифоровский. Лечение некоторых гинекологических заболеваний методом подсадки плаценты
Автореф. канд. дисс. Ленинград – 1958 255

К.А. Курышева. Тканевая терапия при воспалительных заболеваниях внутренних половых органов женщины
Автореф. канд. дисс. Саратов – 1957 267

С.Я. Билинкис. Тканевая терапия острых и подострых форм воспалительных заболеваний женской половой сферы Автореф. канд. дисс. Кишинев – 1956	277
Г.П. Медведицын. К вопросу о роли нервной системы в механизме действия тканевой терапии при воспалительных заболеваниях женской половой сферы Автореф. канд. дисс. Семферополь – 1956	291
В.Н. Савицкий. Тканевая терапия заболеваний женской половой сферы Автореф. докт. дисс. Киев – 1955	305
М.Д. Лозинский. Тканевая терапия в гинекологии и акушерстве Автореф. канд. дисс. Черновцы – 1949	335

РАЗДЕЛ V. ДЕРМАТОЛОГИЯ

С.В. Ротанов. Укороченный однокурсовой метод лечения больных свежими формами сифилиса доксициклином в сочетании с экстрактом плаценты Автореф. канд. дисс. Москва – 1986	345
Л.Д. Бутовецкий. Тканевая терапия некоторых кожных болезней Автореф. канд. дисс. Фрунзе – 1950	359

РАЗДЕЛ VI. ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ. ТЕРАПИЯ

Ю.В. Якименко. Лечение острых гнойно-деструктивных заболеваний легких и плевры с использованием перфузата и ткани плаценты Автореф. канд. дисс. Томск – 1999.	377
Е.В. Богатырева. Химиотерапия больных туберкулезом легких в комплексе с тканевыми препаратами (взвесь ткани плаценты и алоэ) с учетом показателей функционального состояния лейкоцитов периферической крови Автореф. канд. дисс. Вильнюс – 1987	403

С.Н. Гончаренко. Клинико-функциональная оценка эффективности терапии взвесью плаценты в гериатрической практике Автореф. канд. дисс. Одесса – 1975	421
В.С. Тиндитник. Тканевая терапия по академику В.П. Филатову при гипертонической болезни Автореф. канд. дисс. Омск – 1955	439
Н.В. Джибладзе. Тканевая терапия и ее влияние на состав периферической крови и костного мозга Автореф. канд. дисс. Тбилиси – 1955	453
К.В. Бурцева. Тканевая терапия язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки Автореф. канд. дисс. Воронеж – 1954	469
К.И. Леонова. Тканевая терапия по акад. В. П. Филатову при неспецифических нагноительных заболеваниях легких Автореф. канд. дисс. Омск – 1954	487

РАЗДЕЛ VII. ХИРУРГИЯ И ТРАВМАТОЛОГИЯ

Е.И. Карпова. Хирургическое устранение врожденных и послеоперационных дефектов нёба с использованием аллогенной плацентарной ткани. Автореф. канд. дисс. Екатеринбург – 1996 . .	503
М. Джахангиров. Профилактика бронхиального свища путем пластики культи бронха консервированной плацентой Автореф. канд. дисс. Самарканд – 1973.	519
К.И. Полуйко. Применение плацентарного трансплантата при оперативном лечении мочеполовых и кишечно-влагалищных свищей Автореф. канд. дисс. Красноярск – 1962	537
Н.Я. Хорошманенко. Тканевая терапия при спаечной болезни брюшной полости Автореф. докт. дисс. Харьков – 1958	549

Ф.М. Орункаева. Тканевая терапия некоторых хирургических заболеваний по методу академика В.П. Филатова
Автореф. канд. дисс. Алма-Ата – 1954. 571

РАЗДЕЛ VIII. УРОЛОГИЯ

П.З. Коган. Тканевая терапия при некоторых заболеваниях органов мочеполовой системы.
Автореф. канд. дисс. Харьков – 1947 583

РАЗДЕЛ IX. ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

М.Л. Беккер. Данные о влиянии подсадок сухой плаценты на некоторые процессы обмена адреналина.
Автореф. канд. дисс. Харьков – 1950 591

РАЗДЕЛ X. ОНКОЛОГИЯ

Т.П. Журавлева. Выделение и изучение белковых компонентов из плаценты человека, обладающих противоопухолевой активностью
Автореф. канд. дисс. Москва – 1968 611

Р.Л. Ольшанецкая. Материалы по лечению злокачественных опухолей экстрактами из плаценты и эмбриональной ткани
Автореф. канд. дисс. Харьков – 1939 621

РАЗДЕЛ XI. ОТОЛАРИНГОЛОГИЯ

Н.Т. Прянишникова. Тканевая терапия при поражениях слухового нерва, отосклерозе, атрофическом ринофарингите и озене
Автореф. канд. дисс. Москва – 1954. 633

РАЗДЕЛ XII. ПЕДИАТРИЯ

Намсарайжаб Дамча. Тканевая терапия при некоторых хронических заболеваниях у детей раннего возраста
Автореф. канд. дисс. Москва – 1954 649

РАЗДЕЛ XIII. МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПОСОБИЯ. ПРИКАЗЫ

Антивозрастная медицина: вопросы гепатологии.
Пособие для врачей. Москва – 2018 663

«Патология печени и место Лаеннека в лечении».
Учебно-методическое пособие. Москва – 2017. 699

Применение биопрепаратов на основе плаценты в онкологии для ускорения репарации дефектов мягких тканей после фотодинамической терапии рака кожи, слизистой оболочки полости рта и нижней губы.
Методические рекомендации. Москва – 2007 721

Использование тканевых препаратов в комплексном лечении больных сахарным диабетом.
Методические рекомендации МЗ УССР. Одесса – 1981 735

Применение тканевой терапии при глазных заболеваниях.
Инструктивно-методические материалы в помощь практическому врачу-окулисту.
Одесса – 1962 757

Приказ министра здравоохранения Союза ССР № 100.
от 1 февраля 1951 года. Москва 777

Список авторов 808

ПРЕДИСЛОВИЕ

«...мы постепенно приближаемся
к прочтению плаценты
как визитной карточки плода».
А. Н. Брусиловский

Сборник «Тканевая терапия. Плацента» под общей редакцией профессора В. А. Максимова (2022) является глубоким аналитическим трудом, который посвящен терапии экстрактами плаценты.

Он включает 36 научных (диссертационных) работ, выполненных в разных областях медицины: офтальмология, фтизиатрия, дерматология, гинекология, хирургия и др.

Приоритет этого исследования принадлежит академику В. П. Филатову, известному офтальмологу нашей страны. Идея тканевой терапии возникла у него в связи с решением проблемы пересадки роговицы.

Метод тканевой терапии как таковой получил широкое распространение не только в СССР, но и во многих странах мира. Но в течение столетнего периода этот вид лечения испытал разные этапы его внедрения: от широкого использования до полного забвения и вновь восторженного применения при различных заболеваниях, включая COVID-19.

В 1950–1960-е гг. появляются новые доказательства и публикации о том, что различные клетки нервной, иммунной и эндокринной систем синтезируют идентичные пептидные гормоны и биогенные амины. Позднее было показано, что нервная и иммунная системы имеют очень тесные взаимосвязи, которые регулируют системный гомеостаз путем вовлечения продукции и секреции ряда клеточных медиаторов, известных как регуляторные пептиды (пептидные гормоны, цитокины, хемокины, интегрины и др.). С этих позиций изучение плаценты как органа, играющего исключительно важную роль в регуляции продуцирующимися в ней биологически активными нейроиммуноэндокринными медиаторами, которых в настоящее время известно более 100, имеет большое значение.

Уникальность плаценты в плане механизмов интеграции выполняемых функций при наличии в ней большого количества сигнальных регуляторных молекул позволяет рассматривать ее в качестве важного компонента диффузной нейроиммуноэндокринной системы (ДНИЭС).

Эти исследования уже в XXI веке позволили изучить влияние пониженных и низких температур (-196°C) на ткань и клетки плаценты. На экспериментальных моделях атеросклероза, воспалительного процесса и пародонтита показаны антиатерогенный, противовоспалительный и ранозаживляющий эффекты за счет стимуляции репаративных процессов биологически активными веществами, содержащимися в плацентарной ткани, и верифицирована их биологическая безопасность.

Рожденная на почве офтальмологии, тканевая терапия быстро вышла за ее пределы и широко распространилась во все отделы медицины. 28 февраля 1912 г. В.П. Филатов произвел свою первую операцию пересадки роговицы, но пересаженный трансплантат помутнел, и больной не получил улучшение зрения.

Предложение В.П. Филатовым использования трупных консервированных глаз стало новым источником получения материала, и операция пересадки роговицы стала действительным и массовым способом борьбы со слепотой и инвалидностью. На 1 августа 1952 г. уже было произведено около 5000 операций пересадки роговицы.

В.П. Филатов, коллеги и врачи его школы стали отмечать, что тканевая терапия дает отличные результаты и при воспалительных заболеваниях женской половой сферы, при лечении эпилепсии, при острых воспалительных процессах периферической нервной системы. Академик В.П. Филатов подчеркивает, что тканевая терапия действует не прямо на патологический процесс, не на пораженные ткани и органы, а воздействует на весь организм как единое целое, мобилизует скрытые и заложенные в нем физиологические механизмы.

Тканевая терапия продолжает замечательные традиции русской клинической медицины и ее славных представителей С.Г. Зыбелина и М.Я. Мудрова, обращавших внимание на больной организм в целом, на использование заложенных в нем самом возможностей к выздоровлению, к сопротивлению болезням. Анализ теории тканевой терапии, ее основных принципов убеждает в том, что ее положения являются развитием замечательных идей и фактов, которые составляют основу павловской физиологии в лечебной медицине.

В настоящее время лидирующее положение среди гепато- и геропротекторов занимают полипептиды, на основе действия которых создана биорегулирующая терапия. Экспериментальное обоснование роли коротких полипептидов как регуляторов экспрессии генов и процессов биосинтеза белка открывает принципиально новые перспективы восстановления и стабилизации утраченного с возрастом или болезнью гомеостаза организма. Пептиды также играют основную роль в функционировании трех регуляторных систем жизнеобеспечения – нервной, иммунной и эндокринной, базирующихся на общности их молекулярных систем передачи сигналов.

Полипептиды – это маленькие белки, содержащие от 2 до 100 аминокислот. В организме они выполняют функции гепато- и геропротекторов, регулируя метаболические процессы на клеточном уровне. Они заставляют стареющую клетку работать так, как она работала в молодом и здоровом организме. В результате восстанавливается биологическая и функциональная активность органов и тканей, нормализуется синтез белка. Попав в клетку, пептиды быстро находят «неполадки» и устраняют их. Они задают своеобразный алгоритм, по которому клетки должны работать. Выполняя свою работу по защите и восстановлению клеток, пептиды оказывают направленное действие на омоложение органов и тканей, а значит, и всего организма. Результат этой работы – короткие полипептиды, обеспечивающие оптимальный обмен веществ в клетках и тканях организма и улучшение функционального состояния органа.

Пептидный компонент составляет основу защиты концевых отделов хромосом – теломеров, которые ответственны за деление клетки. При каждом делении клетки теломеры сокращаются, пока не истощатся полностью. Одна из основных функций теломеров заключается в защите концов хромосом от действия повреждающих факторов разной природы, которые могут нарушать целостность хромосом.

Теломеры – это биологические часы клеточного старения.

В свое время, после ядерной бомбардировки Хиросимы и Нагасаки, власти Японии обратились к И. В. Сталину с вопросом, есть ли у советских медиков лекарства для лечения лучевой болезни. Ответ дали ученые В. П. Филатов и А. А. Багдасаров: эффективный препарат имеется. Это экстракт из плаценты, способный помочь таким пациентам. И. В. Сталин сделал подарок пострадавшей стране, передав ей наработки В. П. Филатова. А теперь уже Япония поставляет нам свой препарат под названием Лаеннек, усовершенствованный с применением современных технологий. Сегодня это один из наиболее эффективных препаратов в мире.

В период пандемии мы применили его в Институте геронтологии для лечения пожилых людей с тяжелыми проявлениями COVID-19. И всех больных, которым его назначали, мы «сняли» с аппарата искусственной вентиляции легких. Все они были благополучно выписаны из стационара.

Плацента – бесценный дар природы. Корпорация Japan Bio Products Co., Ltd (JBP Co., Ltd) была основана в 1956 г. Главными направлениями ее деятельности является исследование плаценты человеческого и животного происхождения (свиньи), а также создание препаратов на ее основе. Далее профессором Хиэда Кентаро (медицинский факультет Университета Куруме), был разработан инъекционный препарат Лаеннек – гидролизат плаценты человека для лечения

заболеваний печени, для внутривенного, внутримышечного и подкожного введения.

В 2002–2003 гг. были проведены клинические испытания препарата Лаеннек в Главном военном клиническом госпитале им. А. Н. Бурденко МО РФ и Медицинском центре УД Президента РФ. В 2003 г. инъекционный препарат Лаеннек разрешен Минздравом России к применению на территории РФ в качестве гепатопротектора.

В 2004–2008 гг. проводились доклинические и клинические исследования иммуномодулирующих свойств препарата Лаеннек в ФГБУ «Государственный научный центр Институт иммунологии» ФМБА России. В 2008 г. инъекционный препарат Лаеннек разрешен Минздравом России к применению на территории РФ в качестве иммуномодулятора.

Изучение диссертационного материала и опубликованных за многие годы работ позволяет прийти к выводу о том, что тканевая терапия активирует все системы и жизненные силы организма, но это происходит не за счет стимуляции, а за счет регуляции основных его функций. Регуляторное влияние касается всех без исключения систем: центральной нервной, иммунной, эндокринной, сердечно-сосудистой и т.д. Такое многостороннее положительное действие тканевой терапии практически на все функции организма человека дает возможность применять ее при лечении огромного количества заболеваний, а также в целях омоложения и оздоровления.

В своей книге кандидат медицинских наук А. В. Рассохин «Тканевая и плацентарная терапия» (2014) пишет, что за 80 лет применения тканевой терапии ни в одной публикации не отмечено фактов анафилактического шока или других аллергических осложнений.

В настоящее время плацентарная терапия наиболее глубоко изучается в Украине. Под редакцией академика В. И. Грищенко и профессора Т. Н. Юрченко в 2011 году вышла книга «Плацента: криоконсервирование, структура, свойства, перспективы клинического применения». В. И. Грищенко подготовил 35 докторов наук и 119 кандидатов наук. Большое число исследования проводится также в Одесском НИИ глазных болезней и тканевой терапии имени акад. В. П. Филатова.

Целью данного сборника – «Тканевая терапия. Плацента» (2022) является не только желание ознакомить широкий круг врачей и пациентов с методом тканевой терапии по В. П. Филатову или препаратом Лаеннек, но и намерение попытаться вдохнуть вторую жизнь в этот замечательный метод. Рекомендуем Академии наук РФ возобновить исследования в данной области, что будет способствовать выполнению Указа Президента № 474 от 21.07.2020 «О национальных целях развития РФ на период до 2030 г.». Согласно этому документу, средняя продолжительность жизни россиянина в 2030 г. должна достичь 80+.

С выходом данной книги врач будет избавлен от трудного поиска. В одном издании сосредоточено большое количество редких работ, посвященных тканевой плацентарной терапии.

Книга будет востребована и окажется настольным пособием для врачей многих специальностей, научных работников, любознательных студентов, и каждый найдет в ней интересную и нужную для себя информацию, расширяющую клиническое знание, и послужит руководством к действию.

Все новое – это хорошо забытое старое.

*Академик РАН,
заведующий кафедрой госпитальной терапии,
педиатрического факультета
Российского национального исследовательского
медицинского университета им. Н.И. Пирогова,
президент Российского респираторного общества,
вице-председатель Комитета ЮНЕСКО по биоэтике*

21 ноября 2021 г.



А. Г. Чучалин

**ТКАНЕВАЯ ТЕРАПИЯ.
ПЛАЦЕНТА**

Раздел I

ИСТОРИЯ ВОПРОСА

ИЗ ИСТОРИИ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ*

ТКАНЕВАЯ ТЕРАПИЯ

Лауреат Сталинской премии акад. В. П. Филатов

Из Украинского экспериментального института глазных болезней
им. акад. В. П. Филатова

Тканевая терапия, или лечение стимуляторами биологического происхождения (биогенными стимуляторами), является новым принципом лечебной медицины. Начало ему положено мной в 1933 г.

Сущность тканевой терапии заключается во введении в организм больного, в сделанный у последнего хирургическим путем подкожный карман, куска какой-либо ткани человека или животного (или листа растения), сохраненной некоторое время в состоянии «переживания».

Можно получить целебный эффект также при впрыскиваниях пациенту водных экстрактов из указанных тканей. Ткани, применяемые для имплантаций, и водные экстракты стерилизуются (лучше всего – в автоклаве 1 час при 120°).

Не имея возможности в короткой статье излагать методику тканевой терапии, я рекомендую интересующимся ознакомиться с ней по инструкции по тканевому лечению (1949 г.).

Рожденная на почве офтальмологии, тканевая терапия быстро вышла за пределы ее и широко распространилась во все отделы медицины.

* Клиническая медицина. М., 1950, Т. XXVIII, № 1, с. 22-28.

Из глазных заболеваний лечение биогенными стимуляторами было испробовано с большим успехом при воспалениях роговицы различного происхождения и некоторых дегенерациях ее, при воспалительных процессах сосудистого тракта, при помутнениях стекловидного тела, при пигментном перерождении сетчатки и при ретинитах, при хориоретинитах у близоруких, при атрофии зрительных нервов, при язвенном блефарите, при весеннем катаре, отчасти при глаукоме; наблюдалось также улучшение зрительных функций здорового глаза. При заболеваниях других органов тканевая терапия также дает весьма значительные успехи.

Нет никакой возможности излагать в настоящей статье клинический материал по тканевой терапии. С ним можно ознакомиться по моим монографиям 1945 и 1948 гг. По тканевой терапии имеется свыше 350 работ. Я позволю себе несколько подробнее остановиться здесь только на том теоретическом фундаменте, который подведен был мной под тканевую терапию в процессе ее клинического и лабораторного изучения.

Гипотеза тканевого лечения в кратком виде такова.

1. Отделенные от организма животные и растительные ткани при воздействии на них таких факторов среды, которые затрудняют их жизнь (но не убивают их сразу), подвергаются биохимической перестройке. В результате последней в тканях образуются такие вещества, которые являются стимуляторами биохимических процессов в тканях, пребывающих в указанных неблагоприятных условиях для их существования. Эти вещества позволяют тканям сохранять жизнь при неблагоприятных условиях, а потому я назвал их «веществами сопротивления» или по происхождению «биогенными стимуляторами».

О том, что отделенные от организма ткани при сохранении их на холоду могут длительно сохранять жизненные процессы, свидетельствуют многочисленные литературные данные. Упомяну общеизвестные исследования биолога Морозова и приведу некоторые данные, полученные и по этому вопросу в лабораториях моего института.

а) О жизнеспособности консервированных на холоду тканей свидетельствует прежде всего огромный материал по пересадке роговицы от человека к человеку. Среди многих сотен удачных пересадок имеется очень много случаев, где прозрачное приживление трансплантата прослежено в течение многих лет. В условиях эксперимента роговица приживала даже после 15-дневного консервирования на холоду.

б) М. А. Баженова получала культуры роговичной ткани, консервированной даже при 25° ниже нуля.

в) Д. О. Пупенко показал, что в консервируемых при низкой температуре (3-4° выше нуля) тканях наблюдаются явления миграции и

размножения клеток. Н. А. Пучковская установила регенерацию эпителия роговицы на удаленном у кролика глазу при температуре +15° и +37°. В. В. Скородинская наносила дефект эпителия на изолированном глазу кролика и сохраняла его при температуре +3-4°. Регенерация появилась при указанных условиях через 6 суток. В. В. Войно-Ясенецкий показал, что при консервировании роговицы в ней происходит пролиферация клеток путем митоза и дедифференциация («омоложение») некоторых клеток.

г) С. Р. Мучник установил, что консервированные в течение длительного срока ткани сохраняют свои морфологические и функциональные свойства. Опыты с витальным окрашиванием показали, что в определенные периоды консервации реактивная способность ткани, выражающаяся в отмешивании красителя, может даже повышаться.

2. Биогенные стимуляторы, или вещества сопротивления, будучи введены в какой-либо организм тем или иным путем (имплантация обогащенной ими ткани или инъекции экстракта из нее), активируют в нем жизненные процессы. Усиливая клеточный метаболизм, они тем самым повышают физиологические функции организма.

Они увеличивают сопротивляемость организма к патогенным факторам и усиливают его регенеративные свойства, что и способствует выздоровлению.

В доказательство этого пункта гипотезы можно было бы привлечь всю совокупность клинических факторов, указывающих на усиление физиологических функций в результате лечения тканевой терапией.

Кроме этого, приведу нижеследующие экспериментальные данные.

а) Проф. Р. О. Файтельберг сделал в моей лаборатории 9 собакам малые павловские желудочки. При пересадке таким собакам кусочков консервированной на холоду кожи собак автор получил увеличение количества желудочного сока и повышение его кислотности. При пересадке свежей кожи такой эффект не наблюдался.

б) Другой факт. Мне и Д. Г. Бушмичу удалось показать, что при воздействии на организм биогенных стимуляторов нормальная острота зрения здоровых глаз повышается в 1½-2 раза на довольно длительные сроки. Повышается и цветовое чувство.

в) Н. А. Иофф установил усиление роста и дифференциации зачатков у головастиков. Методика этого опыта состояла в следующем. У головастика лягушки (*Rana ridibunda*) отрезали оба зачатка задних конечностей; один из них – контрольный – тотчас возвращается на старое место, а другой помещался в рефрижератор при температуре +4° на двое суток, после чего вновь помещался на свое место. Через

10-15 суток консервированный зачаток обнаруживал более интенсивный рост и ускорение дифференциации тканей.

г) А. Ф. Сысоев установил повышение активности каталазы крови при введении биогенных стимуляторов в организм.

д) Сюда же относятся данные по увеличению роста и укоренению растений, а также по повышению урожайности сельскохозяйственных культур. В. И. Кокуев, работая с хлопчатником, показал, что обработка семян хлопчатника экстрактами из консервированных листьев алоэ и проростков хлопчатника увеличивает урожай хлопка на 15-20% и ускоряет созревание на 2-3 дня.

Наши опыты с зерновыми культурами с 1945 по 1948 г. дали увеличение урожайности от 10 до 20% и выше, в зависимости от года.

Также получено повышение урожая в опытах с картофелем. В опытах с помидорами, которые проводились в Москве в Ботаническом саду и у нас, кроме повышения урожая, замечено ускорение созревания плодов.

Целый ряд опытов указывает на увеличение сопротивляемости организма под влиянием биогенных стимуляторов.

а) М. Б. Вургафт в эксперименте с лягушками показал, что тканевая подготовка (предварительное введение биогенных стимуляторов) лягушек увеличивает их резистентность к стрихнину и хлоралгидрату.

б) К. П. Петров установил, что проращивание семян растений в растворах тканевых препаратов увеличивает их устойчивость к последующему угнетению избытком CO₂.

Так, например, если подготовить одни семена в воде, а другие в экстрактах из консервированных тканей, а затем те и другие герметически закупорить в пробирке и подвергнуть таким образом удушению углекислотой, то спустя некоторое время при высеве семян окажется, что при почти полной гибели контрольных семян среди опытных большинство останутся живыми и будут продолжать развиваться.

в) Проф. Шулимова установила, что введение биогенных стимуляторов приводит к повышению титра антитоксина. В поставленном на лошадях опыте установлено повышение титра антитоксина у 75% лошадей. Этим же автором установлено значительное повышение титра гемолизина при введении животным биогенных стимуляторов. Титр гемолизина с 1:800 у контрольных поднялся при воздействии биогенными стимуляторами до 1:5500 (алоэ) и 1:9000 (агава). Эти данные заслуживают серьезного внимания.

3. Биогенные стимуляторы возникают и в целых живых организмах, подвергнутых неблагоприятным, но не убивающим их условиям среды, внешним или внутренним, в результате биохимической перестройки этих организмов.

Первоначальным фактом, доказывающим это положение, послужили опыты проф. А. В. Благовещенского и И. И. Чикало, которые при

выращивании семян «маша» в атмосфере углекислоты и на холоду получили из проростков биогенные стимуляторы.

Впоследствии были получены и другие факты, подтверждающие это положение. Так, например:

а) Н. В. Янык в опыте с аксолотлями показала, что экстракт, полученный из тканей охлажденных в течение 5 суток аксолотлей, как и сама ткань, при введении их другим аксолотлям вызывает у последних икрометание в зимнее время, в то время как введение экстракта или ткани из неохлажденных аксолотлей не дает никакого эффекта.

б) С. П. Скрипченко установил, что экстракты, полученные из растения алоэ консервированного, в целом обладают большей биологической активностью, чем экстракты из свежего алоэ.

в) В. В. Скородинская, освещая целые растения алоэ рентгеновыми лучами, и И. Г. Ершкович, освещая рентгеновыми лучами целого кролика, вызывали появление биогенных стимуляторов. То же получено Д. Г. Бушмичем при освещении ультрафиолетовыми лучами живого кролика.

4. Факторы среды, вызывающие появление биогенных стимуляторов, могут быть разнообразными.

А. Из неблагоприятных условий, способствующих образованию биогенных стимуляторов, наиболее изученным является метод сохранения их при относительно низкой температуре (3-4° выше нуля), а в отношении листьев растений – сохранение их в темноте (листья алоэ, проростки хлопка, листья агавы, подорожника, ботва сахарной свеклы, лопух и др.).

В. В. Скородинской доказано возникновение биогенных стимуляторов в отделенных от растения листьях под влиянием лучей Рентгена. Другие факторы (химические агенты, повышенные температуры, лучистая энергия), могущие вызвать образование биогенных стимуляторов в отделенных от организма животных тканях, изучаются в настоящее время в заведующем мной институте.

Б. Из неблагоприятных факторов, способствующих образованию биогенных стимуляторов в целом организме, изучены следующие:

1. Множественные травматические повреждения; в опытах Ц. М. Барг после таковых можно было обнаружить биогенные стимуляторы в экстрактах из крови у кроликов.

2. При освещении кроликов ультрафиолетовыми лучами в опытах Д. Г. Бушмича и рентгеновыми лучами в опытах И. Г. Ершковича удалось в экстрактах из кожи и крови облученных кроликов обнаружить биогенные стимуляторы.

3. В. В. Скородинская получила биогенные стимуляторы из листьев растения алоэ после облучения целого растения.

4. А. Е. Волокитенко при введении кролику антиретиккулярной цитотоксической сыворотки Богомольца в экстракте из крови такого кролика обнаружил наличие биогенных стимуляторов.

5. Кроме того, возникновение биогенных стимуляторов возможно и при некоторых физиологических условиях, как, например, при мышечной работе (усиленный бег людей и животных). Этот вопрос разрабатывался мной, Фишером, Ершковичем, Шевалевым и Кашуком.

6. Из физико-химических свойств биогенных стимуляторов установлено:

а) Теплостойкость. Они сохраняют биологическую активность при нагревании при 120° в течение часа.

б) Растворимость в воде.

в) Способность частично перегоняться с парами воды.

г) Биогенные стимуляторы не являются белками и ферментами. Тканевые препараты сохраняют свое биологическое действие и после осаждения белков химическим путем.

д) Биогенные стимуляторы тканевых препаратов не специфичны ни в гистологическом, ни в видовом отношении, даже более того – биогенные стимуляторы растительного происхождения действуют на ткани и организм животных и человека, а биогенные стимуляторы этих последних (животных и человека) действуют на растительные организмы.

Наличие биогенных стимуляторов в тканевых препаратах определяется на биологических тестах.

1) По активированию заживления кожных дефектов у животных.

2) По усилению процессов дрожжевого брожения.

3) По ускорению прорастания семян и роста растений.

4) По усилению всасывающей способности растений, определяемой потометром.

5) По усилению активности ферментов.

В. Химическая природа биогенных стимуляторов и механизм химических реакций, ведущих к образованию их в тканях и организмах, еще недостаточно изучены. Некоторые сведения, касающиеся этого вопроса, заключаются в следующем.

Пребывание организма в неблагоприятных условиях приводит к нарушению его нормального обмена.

Нарушается обмен всех основных групп веществ – белков, жиров, углеводов и комплексов. В результате нарушения обмена накапливаются различные промежуточные продукты. Известно, какое большое значение имеют промежуточные продукты в аутокаталитических процессах в нормальном организме.

Биогенные стимуляторы представляют собой сложное сочетание различных веществ.

В настоящее время установлено, что при действии на организм неблагоприятных условий в нем происходит накопление по преимуществу кислых продуктов.

В 1937 г. Инглиш, Боннер и Хааген-Смит выделили из бобов дикарбоновую кислоту, стимулирующую заживление ран, и назвали ее травматиновой кислотой.

Исходя из этого, проф. А. В. Благовещенский высказал предположение, что в организмах, подвергнутых воздействию неблагоприятных факторов, вследствие преобладания окислительных процессов и процессов дезаминирования должны накапливаться дикарбоновые кислоты.

И. И. Чикало подтвердил это предположение. Он установил накопление яблочной и винной кислоты в листьях при консервировании их в темноте и на холоду.

К. П. Петров показал образование кислот типа янтарной и щавелевой в жире, полученном из консервированной печени рыб.

Таким образом, можно считать, что дикарбоновые кислоты являются одной из групп биогенных стимуляторов.

Кроме того, В. А. Бибер установил накопление в консервированных листьях алоэ ненасыщенных ароматических соединений. Среди них им выделены кислоты коричная, оксикоричная и кумарин.

Следующая группа биогенных стимуляторов получается при отгоно с паром.

Этими группами не исчерпывается весь состав биогенных стимуляторов. Мы не отдаем предпочтения какой-нибудь одной из этих групп или, еще более, одному какому-нибудь веществу. Наиболее полно будет стимулировать то сочетание биогенных стимуляторов, которое образовалось в ткани и в организме. Более или менее полно состав биогенных стимуляторов представлен также в водных вытяжках, полученных из консервированных тканей.

6. Появление биогенных стимуляторов под влиянием неблагоприятных факторов среды представляет собой общий закон для всей живой природы. Биогенные стимуляторы образуются всюду, где идет борьба за жизнь.

С этой точки зрения понятно доказанное нами наличие биогенных стимуляторов в лиманной грязи, в иле пресных озер, в черноземе и в других субстратах, содержащих остатки животных и растительных организмов, погибших в борьбе за существование, а также в осенних листьях.

7. Биогенные стимуляторы действуют на весь организм в целом, а не на болезнетворный агент (микробы). Так как биогенные стимуляторы действуют на макроорганизм, то этим и объясняется широта диапазона действия их на организм. Благодаря тому, что тканевая терапия действует через весь организм, нет необходимости подсадку консервированной ткани или инъекции экстрактов производить, например, в очаге болезни или вблизи него.

Среди эффектов тканевой терапии мы видим влияние на воспалительные процессы инфекционного и неинфекционного характера, на дегенеративные процессы, на рассасывание экссудатов и рубцов, на эндокринные расстройства, на процессы роста и т. д. Понятно, нервная система, как и всякая ткань организма, тонизируется биогенными стимуляторами и вносит вклад в процесс выздоровления.

8. Интимная сторона действия биогенных стимуляторов еще не выяснена окончательно. Может быть, некоторый свет в этом вопросе проливают данные И. И. Чикало. Он доказал, что экстракты из консервированных листьев растений, лишенные белков, усиливают действие ферментов *in vitro*, в то время как добавление к ферментам экстрактов из свежих растений такого активирования не вызывает. Это было показано в работе с трипсином, а также с госсипаином – ферментом, выделенным из семян хлопка.

А. Г. Тощевикова изучала активность фермента протеиназы, который был выделен: а) из неохлажденных проростков маша, б) из охлажденных проростков. В одном случае к ферменту добавлялся экстракт из охлажденных проростков маша, в другом экстракт не добавлялся. Оказалось, что добавление экстракта к ферменту, полученному из неохлажденных проростков, увеличивает активность почти в два раза. Добавление же экстракта к ферменту, полученному из охлажденных проростков, не увеличивало активность фермента, так как само охлаждение проростков привело к такому же максимальному активированию фермента.

А. Ф. Сысоев, работая с вакууминfiltrационным методом Курсанова, установил активирование фермента инвертазы при введении биогенных стимуляторов в листья растений.

Каталаза крови больного, как показали А. Ф. Сысоев и В. В. Скородинская, при лечении тканевой терапией повышает свою активность параллельно с клиническим эффектом.

Сахарная кривая нормализуется у больных, леченных тканевой терапией.

Все это наводит на мысль о возможности усиления биогенными стимуляторами ферментативной деятельности организма.

Вышеприведенные данные представляют собой теорию тканевого лечения. Она может объяснить целый ряд биологических феноменов.

а) Весьма вероятно, что появление биогенных стимуляторов под влиянием неблагоприятных условий среды может быть приложимо к проблеме эволюции живых организмов.

В биологии накопился обширный материал по стимулирующему действию на организм различных неблагоприятных факторов.

Шейнис установил, что в первый период охлаждения при замораживании млекопитающих наблюдается резкий подъем интенсивности метаболизма.

Каррель, а также Морозов в опытах с культурой тканей показали, что кратковременное охлаждение дряхлеющей культуры ткани возвращает ей способность к дальнейшей пролиферации.

Эмме установил, что содержание грены тутового шелкопряда при +5° в течение 30 дней является лучшим условием для развития грены.

В области растениеводства близки к этому работы Туманова по предпосевному охлаждению семян в целях повышения морозоустойчивости.

Кратковременное действие повышенными температурами также приводит к активированию метаболизма.

Астауров показал, что кратковременное сублетальное действие повышенных температур приводит к искусственному партеногенезу у яиц тутового шелкопряда.

В растениеводстве еще С. И. Воробьев, действуя на семена при помощи температуры в 80° в течение 20 минут, увеличивал устойчивость растений к засухе.

Известно, что прогревание семян практикуется иногда в целях искусственного прерывания периода покоя.

В биологии имеется немало сведений о стимулирующем действии на организм травм, барометрического давления, действия химическими веществами и короткими лучами спектра.

б) В течение болезни воздействие на организм патогенных веществ вызывает в нем, с одной стороны, угнетение его способности выделять те вещества сопротивления, которые необходимы для регенеративных процессов; с другой стороны, патологический процесс при известной длительности и интенсивности может повести к усиленному развитию веществ сопротивления (биогенных стимуляторов). Внезапным их появлением, может быть, объясняется феномен кризиса при инфекционных заболеваниях (например, при сыпном тифе).

в) Ими можно объяснить усиленный рост этиолированных растений.

г) Биогенными стимуляторами в значительной степени можно объяснить полезное значение удобрения почвы перегноем.

д) Появлением биогенных стимуляторов, быть может, должно объяснить эффект некоторых способов лечения больных, например, при помощи различных физических методов, так называемых неспецифических методов лечения и т. д.

Тканевая терапия развивается в медицине и распространяется по всему Советскому Союзу.

Минздрав УССР объявил тканевую терапию республиканской проблемой и учредил комиссию по ее разработке. Она начинает применяться и в ветеринарии. Ряд биологов пользуется гипотезой тканевой терапии для объяснения и анализа многих биологических фактов

(проф. Благовещенский, член-корреспондент Академии наук Баранов, акад. Коровин, биолог Иофф и др.).

Клинические факты поставили тканевую терапию на совершенно твердую почву. Теория ее требует, конечно, многих дополнительных наблюдений и исследований, особенно в области химии биогенных стимуляторов. Я не сомневаюсь в том, что советские ученые внесут ясность в учение о биогенных стимуляторах, – это новое течение в лечебной медицине, являющееся всецело достижением советской науки. С самого начала своего тканевая терапия получила огромную поддержку партии и правительства: вместе с пересадкой роговицы работы в этом вопросе послужили основанием для присуждения мне Сталинской премии в 1941 г.

ИЗ ИСТОРИИ

Академик В. П. Филатов и его метод тканевой терапии

Доц. Бродский Б. С.*

Перед советской медицинской наукой стоят ответственнейшие и почетные задачи. Исторический XIX съезд КПСС в своих решениях требует от деятелей медицинской науки содействовать обеспечению неуклонного снижения заболеваемости, добиваться новых успехов в разработке эффективных средств предупреждения и лечения болезней, всячески развивать профилактическое направление. На XIX съезде Коммунистической партии Советского Союза перед советскими учеными поставлена ответственная задача – занять первое место в мировой науке. Советская наука и советские ученые имеют все условия для того, чтобы выполнить эту почетную миссию, в частности в области охраны народного здоровья.

Я расскажу вам, как живет и работает крупный представитель советской медицинской науки, посвятивший всю свою деятельность служению народу.

В г. Одессе живет и плодотворно работает известный далеко за пределами нашего города и нашей страны выдающийся представитель советской медицины – академик В. П. Филатов.

Владимир Петрович Филатов родился в 1875 г. в с. Михайловка Саранского уезда Пензенской губернии, в семье земского врача. Среднее образование он получил в Симбирской гимназии (ныне Ульяновск) в 1892 г. Медицинский факультет Московского университета окончил в 1897 г. и избрал своей специальностью офтальмологию, науку о глазных болезнях.

* Бродский Б.С. Академик В.П. Филатов и его метод тканевой терапии. – Одесский областной дом санитарного просвещения, 1954.

Первые годы своей врачебной деятельности В. П. Филатов провел в Московской глазной больнице. В 1903 г. он переехал в Одессу и начал работать во вновь построенной глазной клинике Новороссийского университета в качестве ординатора.

В. П. Филатов быстро проявил себя на научном поприще и в 1908 г. защитил диссертацию на ученую степень доктора медицины. С 1911 г., после отъезда в Москву профессора С. С. Головина – первого директора глазной клиники, В. П. Филатов был избран профессором и заведующим кафедрой и клиникой глазных болезней, в какой должности работает и поныне.

Вся деятельность Владимира Петровича посвящена делу науки, достижения которой он постоянно использует на благо народа. За время своей многолетней деятельности он обогатил сокровищницу отечественной и мировой офтальмологии ценнейшими открытиями и изобретениями. Особенно продуктивной является его научная деятельность после Великой Октябрьской социалистической революции, создавшей условия для дальнейшего развития его таланта и творческой активности.

Наиболее актуальными проблемами, над которыми работал и работает В. П. Филатов, являются пластика на круглом стебле, пересадка роговицы, борьба с трахомой, глаукомой, травматизмом. Широкое развитие операции пересадки роговицы в нашей стране обязано, главным образом, неутомимой деятельности В. П. Филатова.

Пересадка роговицы применяется в тех случаях, когда слепота наступила вследствие образования сплошного бельма. Если ознакомиться с устройством глаза, то мы увидим, что наружная оболочка его состоит из 5/6 склеры (белковой оболочки) и 1/6 роговицы. Роговица находится впереди и представляет собою выпуклую прозрачную как стеклышко блестящую оболочку, лишенную сосудов. Она служит для преломления поступающих в глаз лучей света с тем, чтобы после преломления собрать их на внутренней оболочке (сетчатке), в которой происходит раздражение светом ее нервных элементов. Энергия внешнего мира (световая) дает здесь начало нервному раздражению, которое заканчивается по нервным путям в коре головного мозга. Достигнув коры, раздражение помогает нам осознавать объективно существующие вокруг нас предметы и совершающиеся явления. Если роговая оболочка не прозрачна, то лучи света достигнуть сетчатки не могут или достигают ее в очень слабой степени. При этом человек не может уже в достаточной степени пользоваться своим анализатором внешнего мира и превращается в инвалида, а иногда в слепого.

Отчего же происходит помутнение роговицы, нарушение ее прозрачности – бельмо?

Во время некоторых общих заболеваний организма (оспа, корь, сифилис), после всевозможных повреждений и последующего внедрения инфекции появляются изъязвления. При неблагоприятном течении эти изъязвления могут заканчиваться образованием непрозрачных рубцов. Рубцовое помутнение роговой оболочки и представляет собой бельмо. Эти бельма могут поражать всю роговицу (полное бельмо) или отдельные ее части (частичное бельмо).

В тех случаях, когда бельмо располагается на периферии роговицы, не против области зрачка, зрение обычно не снижается. Больные, если и обращаются к врачу, то только с просьбой закрасить бельмо для придания глазу приемлемого вида. Такую операцию закраски бельма (татуировку) приходится часто производить.

При частичном бельме, расположенном в центре роговицы и закрывающем область зрачка, мы наблюдаем резкое снижение зрения. Больной видит предметы как бы сквозь матовое стекло, и глаз может отличать только свет от тьмы. Форму предметов и детали их строения обычно различить трудно. В этом случае можно помочь больному, если произвести операцию вырезания кусочка радужной оболочки соответственно прозрачной периферической части роговицы. Эта операция несложная и вместе с тем весьма эффективная. После этой операции создается новый искусственный зрачок, и больные начинают видеть сквозь новый зрачок.

Но как помочь больным в тех случаях, когда имеется полное помутнение роговицы? В этом случае предпринять операцию образования нового искусственного зрачка нельзя. Единственный выход – это заменить помутневшую роговицу роговицей, взятой от другого глаза. Вот эта замена и составляет сущность пересадки роговицы.

Идея этой операции была известна уже около 140 лет назад. Многократно делались попытки производить операцию пересадки роговицы, но они были безуспешны. Пересаженная роговица мутнела. Происходило это потому, что в качестве материала для пересадки в начале использовали глаза животных и птиц (рогатого скота, кроликов, собак, кур). Этот материал плохо приживался, а если приживался, то пересаженный кусочек роговицы мутнел.

Начиная с 70-х годов прошлого столетия стали производить операцию, используя роговицу человеческого глаза. Успешные результаты стали получаться чаще, но стойкого приживания получить не удавалось. Такое положение не способствовало усилению внимания к этой операции, и интерес к ней в конце прошлого столетия ослабел.

В начале XX столетия было опубликовано сообщение об успешном случае пересадки роговицы. Для пересадки была взята роговица человеческого глаза, которая не только прижилась, но и сохранила

свою прозрачность до смерти пациента. Последний прожил зрячим после операции 2 года 8 месяцев. Это сообщение сильно окрылило ученых. После этого участились попытки производить эту операцию как у нас, так и за рубежом.

Владимир Петрович, еще будучи студентом, в 1896 г. заинтересовался этой операцией. Приехав молодым врачом в г. Одессу, он стал заниматься экспериментами в этой области. 28 февраля 1912 г. В. П. Филатов произвел свою первую операцию пересадки роговицы, но пересаженный трансплантат помутнел, и больной не получил улучшения зрения. Через два года В. П. Филатов произвел вторую такую же операцию, но начавшаяся Первая мировая война помешала ему продолжать эту работу. Уже при советской власти, в 1923 г. он снова вернулся к этой работе и достиг закономерных успехов.

Много сделал В. П. Филатов для упрощения техники операции. Вместо сложного импортного и небезопасного ножа он совместно с техником Марциповским сконструировал оригинальный трепан (круглый нож). Новый трепан оказался очень простым и безопасным. Из удаленного по известным показаниям глаза трепаном выкраивается диск роговицы диаметром 4 мм. Затем другой трепан диаметром в 4,05 мм ставится на центр бельма, и просекается бельмо. Ранение хрусталика предупреждается тем, что наружная поверхность коронки трепана обточена на протяжении 0,75–1 мм цилиндрически, а далее конически. На расстоянии 7,5 мм от режущего края имеется герметическая перегородка. При прорезании бельма конус коронки закрывает прорезанное отверстие снаружи; внутрь же трепана жидкость не может проникнуть, так как между непроницаемой перегородкой и иссекаемым диском роговицы имеется воздух, препятствующий выходу водянистой влаги. Приготовленный заранее прозрачный диск роговицы укладывается в образованное в бельме отверстие и припасовывается как часовое стеклышко. Швы на трансплантат не накладываются, последний укрепляется заранее выкроенной лентой слизистой оболочки, соответствующим образом натянутой и укрепленной швами.

Усовершенствовав технику с помощью новых инструментов, В. П. Филатов стал широко применять эту операцию. Больные, узнав о достижениях академика Филатова, потянулись в Одессу за помощью. В это время выявились новые затруднения. Для пересадки роговицы пользовались материалом, получаемым из глаз, удаляемых в клинике вследствие тяжелого ранения или заболевания. А ведь количество слепых или инвалидов, нуждающихся в операции пересадки роговицы, больше, нежели глаз, удаляемых в клинике по поводу повреждения либо тяжелых заболеваний. Надо учесть также, что не все удаляемые глаза могут быть пригодны для использования.

По подсчетам академика Филатова, во всем мире имеется более 5 миллионов кандидатов для этой операции. Где же взять для всех материал? В. П. Филатов стал применять для целей пересадки роговицы трупные глаза. Он исходил из взгляда, что при скоропостижной смерти ткани человека не умирают одновременно с человеком. Глаза, взятые у трупа через несколько часов после смерти (после обязательного исследования крови и выявления результатов вскрытия), можно сохранять в течение нескольких дней на леднике (консервировать до производства операции). Перед операцией эти глаза обрабатываются дезинфицирующим раствором.

Предложение академика Филатова об использовании трупных консервированных глаз открыло новый источник получения материала, и операция пересадки роговицы стала действительным и массовым способом борьбы со слепотой и инвалидностью. В СССР уже произведено (к 1 августа 1952 г.) около 5000 операций пересадки роговицы, из них большинство сделано академиком Филатовым и его учениками. Благодаря этой операции возвращено зрение многим сотням слепых и инвалидов. Успех операции, то есть стойкое прозрачное приживление пересаженного кусочка роговицы, наблюдается в среднем в 65 % случаев, но по отдельным категориям бельма он колеблется от 15 до 90 %, в зависимости от характера бельма.

Приведу примеры (заимствовано у В. П. Филатова).

У больного Кирьянова образовались бельма после ранения глаз мелкими осколками. Острота зрения равнялась 0,02. Больной едва различал пальцы на расстоянии одного метра от глаз. На более далеком расстоянии все терялось у него в густом тумане. Практически больной был слепой. В сентябре 1945 г. ему произвели операцию пересадки роговицы на левом глазу, а в мае 1946 г. – на правом. Острота зрения после операции на левом глазу равнялась 0,8, а на правом – 1,5. Т. Кирьянов в последнее время работает бригадиром в колхозе, и его зрению могут позавидовать многие. Срок наблюдения – свыше 5 лет.

Больная Гребельникова поступила с бельмами обоих глаз после золотухи. Зрение правого глаза равно 0,06, зрение левого глаза равно светоощущению, то есть она различает свет от тьмы. В 1941 г. ей была произведена операция пересадки роговицы на правом глазу. Острота зрения достигла 0,9. Срок наблюдения – 9 лет. В январе 1947 г. ей сделали операцию пересадки роговицы на левом глазу. Острота зрения равна 0,9. Срок наблюдения – 3 года. Больная, раньше нетрудоспособная, работает в настоящее время бухгалтером.

Наблюдения академика Филатова за ходом приживления трупной консервированной роговицы привели его к дальнейшим выводам. Он установил, что консервированная на холоде роговица дает

лучшие показатели приживления, чем роговица, взятая у живого донора, и объяснил это накоплением в ней во время консервации в неблагоприятных условиях для ее жизни (она изолируется от организма и сохраняется при температуре 2–4° выше нуля в течение 2–3 суток) особых веществ (факторов сопротивления, биогенных стимуляторов), благоприятно влияющих на пациента.

Было установлено также еще одно интересное наблюдение. После удачно произведенной операции пересадки роговицы отмечалось постепенное рассасывание бельма вокруг пересаженного трансплантата. Это наблюдение дало основание академику Филатову применить при помутнении пересаженного трансплантата поверхностную подсадку кусочка консервированной на холоде роговицы с лечебной целью, чтобы вызвать его просветление.

Таким образом, на основании результатов наблюдений, полученных при пересадке трупной консервированной роговицы, родился новый метод лечения – использования с терапевтической целью продуктов, накапливающихся в тканях при консервации в неблагоприятных условиях (1933 г.). Название «биогенные стимуляторы» эти вещества получили по своему происхождению (вещества, возникшие в живой ткани).

Применение консервированных тканей скоро вышло за пределы лечения заболеваний роговицы и стало применяться при разнообразных заболеваниях глаза, а затем и других отделов организма. Академик Филатов на основании общих соображений о появлении биогенных стимуляторов в переживаемых тканях сделал предположение, что биогенные стимуляторы должны образовываться и в растительных организмах. Однако для растения условием, затрудняющим его жизненные функции, должно было явиться лишение его света. Это предположение академика Филатова полностью подтвердилось. Водный экстракт консервированных в темноте листьев оказался очень сильным лечебным средством. Наибольшее распространение получил экстракт консервированных листьев алоэ (столетника) – растения, хорошо известного в народной медицине по другим своим лечебным качествам. Биогенные стимуляторы, образующиеся в этих листьях при консервации их в темноте, могут также образовываться в листьях других (любых) растений (горох, подорожник, лопух, агава и др.).

Биогенные стимуляторы образуются в целых живых организмах при борьбе с неблагоприятными условиями внешней и внутренней среды (в частности, при болезнях). Известно, что заболевший какой-нибудь инфекционной болезнью организм выздоравливает не в первые дни заболевания, а по прошествии определенного срока, когда организм в борьбе с болезнью начинает ослабевать (кризис).

Тогда в нем накапливается много биогенных стимуляторов. Это доказано экспериментальными наблюдениями.

Процесс биохимической перестройки живых организмов, попавших в неблагоприятные условия, представляет собой, по мнению В.П. Филатова, один из видов борьбы за существование. Отсюда у академика возникло предположение, что можно ожидать наличия большого количества биогенных стимуляторов в лиманной грязи. Стимуляторы образовались в лиманной грязи в течение многих десятков, сотен лет, благодаря скоплению большого числа отмиравших в разное время животных и растительных организмов, населявших эти водоемы. Накопленные этими организмами в борьбе за свое существование биогенные стимуляторы сохранились и сохраняются и по сей день. Это оказалось возможным потому, что биогенные стимуляторы отличаются от других веществ своей теплостойкостью. Экстракт из лиманной грязи обладает целебными свойствами, аналогичными свойствам экстрактов из упомянутых выше растительных организмов.

После перегонки грязи в соответствующей колбе собираются охлажденные пары в виде дистиллата. Академик Филатов со своими сотрудниками установил, что такой дистиллат сохраняет целебные свойства благодаря наличию в нем летучих фракций и действует так же, как и другие тканевые препараты. Дистиллат (грязевой отгон) совершенно не содержит белков, в нем нет гормонов.

Биогенные стимуляторы могут также быть получены из торфа, чернозема, илистых отложений, осенних листьев и пр.

Биогенные стимуляторы усиливают процессы, совершающиеся в организме. При введении их в организм с помощью подсадки кусочка ткани или впрыскивания экстрактов консервированных на холоде тканей у больного усиливаются процессы рассасывания и регенерации, вернее, нормализуется функциональная деятельность организма. Материалы для подсадки можно получить от живого донора или от трупа и использовать их в свежем состоянии или после консервации. В последнем случае эффект получается более значительный.

В качестве материала для подсадки служили следующие ткани: роговица, склера, сосудистая оболочка, сетчатка, зрительный нерв, хрящ, конъюнктива, слизистая оболочка, кожа, печень, брюшина, мышцы, плацента, яичко, нервы, мозг, пуповина и др. Эти материалы можно получать от человека или от животного.

При пользовании консервированными тканями для лечебных целей или экстрактами этих тканей необходимо, по предложению академика Филатова, подвергать эти ткани стерилизации (кипячение, автоклавирование). Это, как установил В. П. Филатов, не влияет на ак-

тивность биогенных стимуляторов, а с другой стороны, дает возможность пользоваться различными материалами, не боясь внесения инфекции. Подсадки консервированных трупных тканей делаются несколько раз, обычно 1 раз в месяц. Курс лечения экстрактами состоит из 30–45 инъекций и повторяется 4–5 раз в год. При некоторых заболеваниях (туберкулез легких, гортани) вместо обычной инъекции 1 мл производится впрыскивание экстракта малыми дозами (0,1–0,2 мл).

Лечение консервированными тканями нашло широкое применение при многих заболеваниях. Из глазных заболеваний можно указать на заболевания роговицы (паренхиматозный кератит, туберкулезное воспаление роговицы, трахомный паннус, скрофулезное воспаление и т.д.), заболевания сосудистого тракта (увеиты), сетчатой оболочки (ретиниты, хориоретиниты) и у близоруких, при пигментном перерождении сетчатки, заболевания зрительных нервов (атрофия) и пр.

Приведу данные применения тканевой терапии при заболеваниях глаз (заимствовано у академика Филатова).

У больного К-на роговица левого глаза была поражена паренхиматозным кератитом (воспаление). Зрение упало до 0,04, появились спазм век, светобоязнь. Такой кератит обычно длится месяцы, а иногда и более года. После лечебной пересадки роговицы, произведенной вблизи ее края, болезненный процесс совершенно прошел, через 2 недели зрение поднялось до нормы и рецидивы не наблюдались в течение всего периода наблюдения (3 года).

При трахоматозном паннусе, тяжелом воспалении роговицы, также наблюдается значительный эффект от тканевого лечения. Под влиянием лечения процесс быстро затихает, а иногда совсем ликвидируется. Во многих случаях рецидивы заболевания не наблюдаются. Как правило, зрение улучшается, что ведет к восстановлению работоспособности человека.

Большой эффект достигается при лечении миопических хориоретинитов. Под влиянием тканевой терапии рассасываются помутнения в стекловидном теле и кровоизлияния в сетчатке. Наблюдается повышение остроты зрения и расширение поля зрения.

При пигментном ретините – заболевании, считавшемся ранее безнадежным в смысле возможности его лечения, тканевая терапия дает нам, как правило, терапевтический эффект, выражающийся в повышении остроты зрения, расширении поля зрения и улучшении светоощущения. Успех тканевой терапии при этом заболевании доказывает правильность выводов мичуринской биологии о возможности вмешательства в наследуемые заболевания, о возможности переделки наследственных процессов.

Тканевая терапия нашла также широкое применение и при лечении многих заболеваний других органов и тканей организма. Первый

разительный успех в этом направлении был получен при волчанке, туберкулезных язвах кожи.

Пример (случай академика Филатова). Больная Р-ко несколько лет страдала туберкулезом кожи лица. Обычное лечение, длившееся годы, не давало благоприятного результата. В. П. Филатов вырезал туберкулезную язву в углу нижней челюсти и пересади на дефект кусок трупной кожи, сохранявшейся 10 суток на холоде. Уже через 2 суток наступило резкое улучшение, а через 28 суток лицо больной выглядело очень хорошо.

Успех был получен при разного рода рубцовых стяжениях в результате ожогов конечностей, лица, пищевода.

Пример (случай академика Филатова). У больного С. образовались рубцы после ожога горячим паром. Он не мог сжимать кисть в кулак и расправлять ее. Спустя 3 недели после пересадки кожи в области предплечья больной мог здороваться за руку и скоро вернулся к своей профессии маляра. Результат прослежен 3 года.

Пример (случай профессора С. А. Байкала). Больная 20 лет получила ожог пищевода, выпив по ошибке каустическую соду. В результате ожога она не могла проглатывать не только плотную, но и кашицеобразную пищу. Через месяц после ожога больная поступила в клинику. Ей было произведено три имплантации трупной консервированной на холоде автоклавированной кожи. Через неделю после первой пересадки больная свободно принимала кашицеобразную пищу. Через 3 недели после второй имплантации она свободно проглатывала пищу различной плотности. После третьей имплантации (через 1–2 месяца) больная совершенно выздоровела и ела любую пищу.

Хорошие результаты также были получены при язвах желудка и двенадцатиперстной кишки, трофических долго незаживающих язвах, пендинской язве, при воспалительных заболеваниях периферической нервной системы (радикулиты), женской половой сферы, при бронхиальной астме, эпилепсии, облитерирующем энтерите и др.

В ряде случаев язвы желудка и двенадцатиперстной кишки (на основании данных нескольких сотен наблюдений) наступало клиническое выздоровление. Исчезали болевые синдромы и диспепсические явления, улучшалось самочувствие, прибавлялся вес, прекращались кровотечения, во многих случаях нормализовалась желудочная секреция. По данным врача Короб, у 39 из 56 больных, у которых при рентгеновском исследовании была обнаружена ниша, она исчезла. Больные получали настолько резкое субъективное улучшение, что оставляли диетный стол и переходили на общее питание. Работоспособность их восстанавливалась.

Академик Филатов сообщил о 20 случаях излечения незаживающих язв у инвалидов Отечественной войны. По его сообщению, хорошие результаты получены при комбинации хирургического вмешательства с тканевой терапией.

При кожном лейшманиозе (пендинская язва) у всех больных после тканевого лечения наступило выздоровление. Язвы заживали обычно через 1 месяц 10 дней (данные академика Филатова и старшего научного сотрудника д-ра В. В. Скородинской).

На основании обработки нескольких сотен клинических наблюдений профессора Жеватова, кандидата медицинских наук Равинской, врачи Державина и Нехаева отметили блестящие успехи тканевой терапии при воспалительных заболеваниях женской половой сферы.

По данным профессора С. А. Байкала и профессора Л. Л. Пападатто, доктора медицинских наук И. Г. Ершковича и доцента Б. С. Бродского, отмечен несомненный успех при лечении эпилепсии. Количество припадков резко сокращается вплоть до полного исчезновения.

При острых воспалительных процессах периферической нервной системы (радикулиты и люмбоишиалгии) тканевая терапия быстро снимает болевой синдром, больные перестают страдать. Больные, находившиеся до этого на постельном режиме, получали возможность самостоятельно двигаться, и работоспособность их быстро восстанавливалась. (Наблюдения доцента Б. С. Бродского из клиники нервных болезней Башкирского медицинского института – заведующая профессор Н. И. Савченко.)

Анализ наблюдений и полученных результатов показывает, что этиология процесса не имеет решающего значения. Мы видим, что лечению могут поддаваться разнообразные заболевания всего организма. Форма введения биогенных стимуляторов (пересадки, инъекции экстрактов), вид и характер тканей, место пересадки или инъекции не имеют никакого значения для эффективности лечения. Эффективность тканевой терапии при разнообразных заболеваниях организма убедительно показывает, что это лечение направлено на больной организм в целом, а не на данное конкретное заболевание.

Нередки случаи, когда лечение дает эффект сразу во многих направлениях, и не только в сторону ликвидации патологического состояния, но и стимуляции физиологических функций. Известны, например, наблюдения академика В. П. Филатова и старшего научного сотрудника Д. Г. Бушмича о повышении остроты зрения здоровых глаз.

В. П. Филатов подчеркивает, что введенные с лечебной целью тканевые препараты воздействуют не прямо на патологический процесс, не на пораженные ткани и органы, а на весь организм как единое

целое, мобилизуют скрытые и заложенные в нем физиологические механизмы. Тканевая терапия исходит из представления об организме человека как единой целостной системе с заложенными в ней многочисленными мощными физиологическими механизмами защиты, позволяющими организму в соответствующих условиях справиться с любым заболеванием. Тканевая терапия продолжает замечательные традиции русской клинической медицины и ее славных представителей С. Г. Зыбелина и М. Я. Мудрова, обращавших внимание на больной организм в целом, использование заложенных в нем самом возможностей к выздоровлению, сопротивлению болезням.

Академик Филатов внес в медицину не только новое мощное средство воздействия на организм, но и на основании своих наблюдений сделал ряд важных теоретических выводов для объяснения сущности тканевой терапии, выводов, представляющих общебиологический интерес.

Главные из них следующие:

Биогенные стимуляторы возникают во всех живых тканях, которые вынуждены пребывать в условиях, затрудняющих их жизненные процессы.

В этих условиях в тканях происходит биохимическая перестройка, в результате чего вырабатываются и накапливаются особые биологически активные вещества (биогенные стимуляторы), позволяющие тканям поддерживать жизнь при этих неблагоприятных условиях.

Введение тканевых препаратов в организм приводит к изменению различных по своему характеру функций: течение ферментативных процессов, секреции, роста и др.

При заболевании это ведет к усилению регенеративной способности организма или возбуждению процессов рассасывания и помогает борьбе с болезнью.

Биогенные стимуляторы возникают не только в отделенных от организма тканях, но и в целых живых организмах, подвергнутых неблагоприятным, но не убивающим их условиям внешней или внутренней среды. Это служит примером использования нормального физиологического механизма защиты организма. Факторы внешней среды, вызывающие появление биогенных стимуляторов, разнообразны, как, например, низкая температура, темнота, лучи рентгена, ультрафиолетовые лучи, травмы и др.

Физико-химические свойства биогенных стимуляторов следующие:

- а) они теплостойки;
- б) хорошо растворимы в воде;
- в) способны частично перегоняться с парами воды;

г) не являются белками.

Химическая природа их еще полностью не изучена, однако некоторые данные уже получены и не далек тот день, когда химическая природа биогенных стимуляторов будет полностью изучена и химики сумеют их синтезировать.

Биогенные стимуляторы не специфичны ни в гистологическом, ни в видовом отношении. Появление биогенных стимуляторов под влиянием неблагоприятных условий является общим законом всей живой природы. Биогенные стимуляторы образуются всюду, где идет борьба за жизнь. Это положение объясняет образование биогенных стимуляторов в лиманной грязи, иле, черноземе, торфе, во всех средах, где содержатся остатки животных и растительных организмов, погибших в борьбе за существование.

Биогенные стимуляторы действуют на весь организм в целом через усиление ферментативной деятельности, а также и обмена веществ. Ферменты коры мозга, будучи наиболее активными, в первую очередь тонизируются биогенными стимуляторами, что и обеспечивает руководящую роль нервной системы при тканевом лечении. Это подтверждается целым рядом накопленных к настоящему времени клинических наблюдений и экспериментальных исследований. Тканевые препараты оказывают влияние на сложные функции организма и протекающие в нем процессы, которые в своем течении неразрывно связаны с центральной нервной системой. Например, улучшение процессов регуляции, отклонившихся в ту либо другую сторону от обычных нормальных соотношений с другими функциями организма, исчезновение болей после первых нескольких введений тканевых препаратов. Интересно отметить, что этот эффект обычно наступает значительно раньше, чем начинают отмечаться какие-либо сдвиги в течении самого процесса.

Анализ теории тканевой терапии, ее основных принципов убеждает в том, что ее положения являются развитием замечательных принципов нашей отечественной медицины, положенных в ее основу классиками русской медицинской науки, тех принципов, которые составляют основу павловской физиологии в лечебной медицине. Широкая биологическая гипотеза, положенная в основу тканевой терапии, с успехом находит применение и подтверждение и за пределами медицины: в области биологии, агрономии, ветеринарии и пр. Тканевая терапия – это крупное достижение советской медицины, которое является плодом научного изобретательства замечательного советского ученого, патриота и новатора в науке – Владимира Петровича Филатова.

В заключение следует отметить большую работу академика Филатова по воспитанию кадров. Будучи весьма одаренным педагогом,

В. П. Филатов не только обучает, но и всей своей работой показывает пример беззаветного служения Родине и народу. Он постоянно пропагандирует оптимистические взгляды при лечении больных и вселяет надежду на исцеление. Его обходы и осмотры больных не только приносят пользу последним, но и крайне полезны и интересны его слушателям – ученики В. П. Филатова учатся приемам творческого подхода при постановке диагноза и проведении лечения. Эти обходы и осмотры являются большой школой для молодых специалистов. Связь с учениками не прерывается и после их отъезда.

Под руководством Коммунистической партии Советского Союза, вместе со всеми медицинскими работниками академик Филатов активно участвует в поступательном движении советского народа вперед к коммунизму.

ИЗ ИСТОРИИ

Речь, читанная на годовичном заседании
Московского Терапевтического Общества в 1902 году

Э. ГОТЬЕ

приват-доцент Московского Университета

Рене Лаеннек

1781–1826

(Из истории медицины начала XIX века)

Москва 1903

Дозволено цензурой. Москва, 28 марта 1903 г.

Милостивые Государыни, Милостивые Государи!

Вновь мы собрались сегодня справлять годовщину деятельности Терапевтического Общества.

В настоящем заседании сводятся счета годичной работы его. Мы только что прослушали отчет многоуважаемого секретаря и только что получили печатный сборник докладов, заслушанных в заседаниях Общества в минувшем году.

И то, и другое красноречиво свидетельствует, что научная жизнь Терапевтического Общества растет, крепнет и с каждым годом становится плодотворнее.

Естественно, что такой успех совместной работы должен вызывать чувства самой искренней радости.

Для нас, всех членов Общества, жизнь его полна глубокого значения не только научного, но и нравственного.

На том пути, по которому идем мы, все врачи, пути служения больному человечеству и научной мысли, светлые впечатления, отрадные чувства – не частые явления; это случайные гости, это редкие звезды, мелькающие по дороге тяжелого труда, суровой дисциплины ума и чувств.

На таком пути, более чем на каком-либо ином, нужны душевная бодрость и нравственная сила. И вот одним из тех источников, где мы можем черпать живую воду, укрепляющую наши силы, несомненно, является то общение на почве не мелких эгоистических интересов, а научной работы, которое находим мы в собраниях Общества.

Понятно, что день, когда особенно ярко выступает свидетельство его жизненности, для всех нас – день истинно праздничный.

Не кажется ли вам естественным и вполне соответствующим тому настроению, которое должно между нами господствовать в такой праздничный день, начать сегодняшнее заседание, которое и по постановлению Общества не должно носить будничного характера, воспоминанием о тех героях науки, которые дали нам хлеб духовный,

о тех деятелях, которые проложили по дебрям человеческого незнания широкие дороги, открытые ныне нашей научной работе?

Но, однако, не одною мыслью почтить великую память признательным словом, быть может, оправдается перед вами та смелость, которую я на себя взял, решившись занять сегодня ваше внимание одною из страниц медицинского прошлого.

Я думаю, вы согласитесь с тем, что между нами, врачами, изучение истории медицины находится в слишком большом и, нужно сказать, совершенно несправедливом пренебрежении. А между тем, как часто могло бы оно предостеречь нас от ложного пути в наших научных изысканиях, в нашей общественной деятельности! Впрочем, далее об этом распространяться теперь не время и не место.

Не откажите же в вашем снисходительном внимании моей попытке оживить сегодня в вашей памяти образ одного из великих мужей, которые составляют красу и славу медицины, вспомнивши здесь жизнь и деятельность знаменитого Лаеннека, работы которого, в особенности для нас, терапевтов, полны до сих пор еще живого и непосредственного значения.

* * *

Рене Лаеннек родился во Франции, в городе Quimper, в 1781 году.

Он происходил из семьи, которая насчитывала среди своих членов уже несколько незаурядных людей, отличившихся на общественном поприще. Отец Лаеннека был талантливый и образованный человек, не без успеха занимавшийся литературой; обладая многочисленной семьей и рано овдовев, он передал маленького Рене на попечение своего брата, выдающегося врача в городе Нанте, и таким образом сам имел мало влияния на дальнейшее развитие сына.

Занимая в своем городе видное положение, стоя близко к университету и будучи главным врачом большого госпиталя, умный и начитанный дядя молодого Лаеннека мог бы для него явиться прекрасным руководителем и наставником. Но детство и юность Рене Лаеннека совпали с самыми беспокойными и бурными годами общественной жизни Франции. Увлеченный революционным движением, дядя Лаеннека мог посвящать лишь редкие минуты воспитанию своего племянника. С другой стороны, вследствие развившихся междоусобий и вспыхнувших войн продолжительное время закрыты были все школы.

Таким образом, юный Лаеннек был лишен возможности получить правильное начальное образование.

В то же время в Нанте, который отчасти служил центром военных действий, было открыто несколько новых больниц для войска. Сопутствуя своему воспитателю как при посещении частных больниц, так и военных госпиталей, юный Лаеннек скоро пристрастился к медицине и был причислен в качестве ученика-интерна к одной из больниц. Там занятия его шли с таким успехом, что ему в одном случае даже было поручено сопровождать войска в качестве самостоятельного врача.

Лаеннеку было всего 19 лет, когда он в 1800 году покинул Нант и переселился в Париж, чтобы вполне отдаться изучению медицины. В Париже, преследуя занятия, которые должны были вести его к избранной цели, он предался параллельно с ними усердному изучению древних языков. Он выучил греческий язык, а латинский усвоил себе в таком совершенстве, что впоследствии свободно и красиво писал на нем. Увлеченный этими филологическими занятиями, одно время он даже предпринял исследование кельтийского наречия.

Однако изучение древних языков не помешало Лаеннеку в 1801 году на конкурсе получить первые премии по медицине и хирургии.

В 1802 году Лаеннек уже напечатал самостоятельную работу «О воспалении брюшины». В этой работе он излагал патологоанатомические явления, развивающиеся при перитоните.

После этой работы скоро последовали другие, из которых одна заключала в себе описание оболочки печени, другая – изложение способа препаровки оболочки, выстилающей боковые желудочки головного мозга.

В 1804 году Лаеннек выступил с двумя диссертациями, посвященными Гиппократу. В одной из них, написанной на латинском языке, он высказывается за ту возможность, что имя Гиппократа является именем собирательным, обозначающим не одну личность, а целый ряд их, и что творения Гиппократа, в сущности, представляют собрание работ целого ряда исследователей. В другой диссертации, изложенной на французском языке, он подвергал подробному разбору само учение Гиппократа.

В том же году при медицинской школе в Париже учреждено было научное общество под названием Société de l'École. В состав этого общества вошли все 28 преподавателей медицинской школы; рядом с этими членами в состав общества вошел ряд младших членов-адъюнктов, принимавших непосредственное участие в разработке различных научных вопросов, которые возникали в среде общества; в число этих младших членов был зачислен и 23-летний Лаеннек. В этом обществе, в год его основания, Лаеннеком была доложена работа под заглавием «О пузырьчатых глистах, и о болезнях, которые ими вызываются».

Через два года основывается анатомическое общество, и Лаеннек также становится его деятельным членом, а впоследствии и председателем.

В этих двух обществах он делает целый ряд сообщений, а в медицинском журнале, издаваемом Corvisart, Leroux и Boyer, он помещает целый ряд статей, которые вполне характеризуют и занятия его, и научное его направление.

Он впервые описывает меланотические злокачественные новообразования; затем энцефалоид, который он отличает от скирра; дает первое анатомическое описание цирроза печени; делает сообщения об органических изменениях двухстворчатого клапана сердца; о неописанных до него некоторых кишечных паразитах; об аневризме аорты; о лихорадке, вызываемой кишечными паразитами; о неопisanном еще виде герний, о грудной жабе; печатает обзоры и критические статьи, как, например, *Mémoire sur l'anatomie pathologique; Exposition du système du Dr Gall* и т.д. Наконец, в 1812 году он помещает несколько обширных статей в большом медицинском словаре, к составлению которого был призван цвет представителей тогдашней медицинской науки.

Вся эта кипучая научная деятельность течет параллельно с деятельностью преподавательской: он ведет все эти годы систематические курсы патологической анатомии параллельно с другим молодым врачом, стяжавшим себе впоследствии также всемирную славу, с Dupuytren'ом. Однородность их занятий подала даже повод к возникновению между ними спора о приоритете касательно некоторых наблюдений, – спор, который впоследствии был разрешен в пользу Лаеннека.

Все перечисленные работы, участие в занятиях различных ученых обществ, талантливая преподавательская деятельность уже сделали Лаеннека известным в парижском медицинском кругу, но начало всемирной славы Лаеннека наступило в 1816 году: в этом году он открыл аускультацию.

Вот как рассказывает сам Лаеннек о том, что послужило поводом к его открытию.

В 1816 году ему привелось подавать врачебный совет молодой женщине, представлявшей общие функциональные симптомы сердечного заболевания. Лаеннек применил для распознавания болезни все те физические методы, которыми в то время владели врачи, т.е. пальпацию области сердца и Avenbrugger'овскую перкуссию. Но эти методы не дали желательных указаний. Тогда Лаеннек вспомнил, что иногда товарищ его, Bayle, и он сам прикладывали ухо к области сердца, чтобы выслушивать тоны его в случаях, когда не удавалось осязать

сердечного толчка. Лета и пол больной препятствовали благовоспитанному Лаеннеку применить в данном случае этот простой способ. Тогда Лаеннек вспомнил известный физический закон о проводимости звуков плотными телами. Он взял попавшуюся ему под руку тетрадь бумаги, плотно свернул ее в трубку и приложил один конец к области сердца, а другой – к своему уху. «Я был настолько же удивлен, насколько обрадован, – говорит Лаеннек, – когда я при таком способе услышал тоны сердца гораздо яснее и отчетливее, чем это удавалось непосредственным приложением уха к области сердца».

Во всяком другом, обыденном человеке такой мелкий факт, вероятно, кроме приятного удивления, ничего другого бы и не вызвал. Но тут-то и сказалась та особенность умственного склада Лаеннека, которая из него сделала одного из величайших наблюдателей прошлого столетия, именно способность не только улавливать мельчайшие явления, ускользающие от внимания других, но и быстро оценивать все значение таких явлений. Для гениального Лаеннека в простом, рассказанном выше наблюдении было целое откровение.

«Я тогда же подумал, – продолжает он дальше свое повествование, – что этот способ мог собой представить полезный метод исследования, приложимый не только к изучению биения сердца, но и всех тех движений, которые могут производить звуковые явления в грудной полости, а стало быть, к исследованию дыхания, голоса, хрипов, движения жидкости, скопившейся в плевре или брюшине».

Руководствуясь такою мыслью, Лаеннек тотчас же начал ряд наблюдений в больнице Necker'a, где он был врачом.

Три года подряд он разрабатывал свой новый метод исследования.

С редкою наблюдательностью, с необыкновенным терпением, с неслабеющей энергией он исследует больных, изучает малейшие явления, которые обнаруживает ему стетоскоп, производит вскрытия, сверяет данные аутопсии с клиническими явлениями и доводит метод аускультации до поражающего совершенства. Этими исследованиями, все глубже втягиваясь в изучение болезней грудной полости, он разом почти создает диагностику, клиническую и анатомическую патологию дыхательных органов.

Результатом этой могучей поры научной деятельности Лаеннека явился его знаменитый *Traité de l'auscultation mediate et des maladies des poumons et du coeur* – Руководство к вооруженной аускультации и к болезням легких и сердца, – изданный в 1819 году.

Успех этой книги был огромный, она была переведена на несколько языков, и слава Лаеннека быстро распространилась по всей Европе.

Но – увы! Вместе со славой стучалась в дверь другая непрошенная и страшная гостья.

Лаеннек страдал чахоткой. Увлеченный своими исследованиями, он забыл о своем здоровье. Каково бы ни было его состояние, невзирая на лихорадку, на слабость покидающих его сил, во всякую погоду Лаеннек спешил в душные больничные палаты, в анатомический театр, к больному, всюду, где только представлялся случай расширить свои наблюдения, беззаботный о себе, но счастливый каждым новым наблюдением, каждым новым открытием, своим служением науке.

В 1819 году он издал свое «Руководство», в 1820 году – совершенно больной, он должен был покинуть Париж.

Два года провел он вдали от столицы; казалось, силы его восстановились, болезнь на время затихла, и вот он снова рвется к своим любимым занятиям. В Париже его ждали и почести, и слава. Он занимает профессорскую кафедру в Collège de France, он становится врачом герцогини Беррийской, он избран членом медицинской академии, наконец, в преобразованном при его же участии парижском медицинском факультете он занимает прославленную Corvisart'ом кафедру клинической медицины, на его блестящих лекциях толпятся ученики, стекавшиеся из всех стран: из Англии, Италии, Германии, России, Америки.

В то же время жажда трудиться на пользу науки не покидает его, он коренным образом перерабатывает свое «Руководство к аускультации», исправляя и пополняя его на основании новых исследований и наблюдений.

Но все это лишь последние лучи заходящего светила.

Болезнь нещадно творит свое разрушительное дело, и вся духовная мощь Лаеннека не может противостоять ее тлетворному влиянию и должна уступить в неравной борьбе. Здоровье его окончательно разрушено. В 1826 году, 45 лет от роду, он снова покидает Париж, уезжает в свою родную Бретань, где 21 августа того же года умирает от туберкулеза легких.

Так протекла жизнь Лаеннека, жизнь, правда, не богатая внешними событиями, но полная глубокого общественного смысла, высокого научного значения, великой пользы для страждущего человечества.

* * *

Как видно из приведенного краткого биографического очерка, научные занятия Лаеннека в первой половине его медицинской деятельности сосредоточиваются, главным образом, на изучении патологической анатомии.

Перечисляя эти работы, мы уже попутно указывали на одну из их особенностей, именно на ту, что большинство их посвящено но-

вым, не описанным и не изученным до Лаеннека патологическим явлениям.

В этом сказывалась особенная черта дарования Лаеннека: подробное изучение наблюдаемых явлений до мельчайших их подробностей, точные и мастерские описания, которыми отличаются его патологоанатомические работы, – все это не было для него бесцельною мелочностью, бездушным педантизмом; нет, терпеливый анализ, которому он подвергал изучаемый предмет, служил ему путем к изысканию и открытию новых биологических явлений.

Однако этими работами, как мы дальше будем иметь случай еще раз убедиться, не исчерпывалась деятельность Лаеннека как патологоанатома. Мы помним, что рядом с ними шла преподавательская деятельность Лаеннека. Он читал полный курс патологической анатомии, а преподавать в то время этот предмет в таком объеме значило его творить.

Сохранилась неизданная рукопись полного руководства патологической анатомии, составленного Лаеннеком на основании собственных исследований и курсов, читанных им в медицинской школе и в Collège de France.

Из двух начальных глав этого руководства, изданных в 1884 году профессором Cognil, можно, с одной стороны, составить себе представление о том, какую большую эрудицией обладал Лаеннек, а с другой – убедиться, что ум его не только был способен к тонкой наблюдательности, но что ему также были доступны трезвые обобщения и умение в отдельных явлениях улавливать общие законы.

Уже то обстоятельство, что Лаеннек не ограничивался исследованием отдельных вопросов патологической анатомии, а охватил в своем изучении весь предмет, составляло огромный успех сравнительно с тем, что делалось до него.

Как известно, знаменитый Bichat в первых годах прошлого столетия положил начало так называемой общей анатомии, разросшейся потом в нашу гистологию.

Он первый усмотрел, что жизнь отдельных органов распадается на функции отдельных тканей, входящих в их состав; что одна и та же ткань может входить в строение различных органов, что ткани эти физиологически и патологически живут до известной степени самостоятельную жизнью.

Умерши на 32-м году жизни, Bichat не успел создать на этих новых основаниях все то величественное здание, которое возносилось перед его научным воображением и которое обрисовалось в следующих словах: *Similis organorum textura: similis functio: similis morbi: similis morborum exitus: similis therapia* (если строение органов одинаково, то им присуща та же функция, те же болезни, тот же исход болезни, то же лечение).

Однако в последний год своей жизни он все же нашел время прочесть курс патологической анатомии, в котором он пытался объединить разно – образные патологические наблюдения в более стройное учение и где он делил все патологические процессы на процессы общие, т.е. могущие встречаться в разных частях тела (сюда он относил лишь воспаление и скирр), и процессы частные, т.е. свойственные лишь тем или другим органам.

Лаеннек пошел по этому направлению дальше. В первой части своего курса патологической анатомии, части, которую он называет «учением об общей патологической анатомии», он описал: изменения строения тканей, изменения формы, изменения питания, изменения положения, нарушения, вызванные присутствием посторонних тел, в том числе паразитов.

Во второй части он разбирал патологические процессы по отдельным системам органов, причем в каждом отделе следовал такому порядку: сперва описывал патологические процессы, свойственные отдельным тканям, входящим в строение органа; затем процессы, поражающие весь орган в целом, не упоминая, впрочем, обо всем том, что уже изучено было в первой части.

Такая систематизированная, обобщенная патологическая анатомия не была известна XVIII веку; она была создана впервые трудами французской медицинской школы начала XIX века.

В этом создании Лаеннек принял огромное и решающее участие, и Bouillaud мог по всей справедливости назвать его «le Vichat de l'anatomie pathologique», указывая этим на то, что Лаеннек сделал для патологической анатомии то, что Vichat – для нормальной.

Как указано уже выше, научные работы, о которых мы только что говорили, дали имени Лаеннека почетную известность, но слава его основана, главным образом, на том усовершенствовании методов исследования, которым он обогатил медицину, открывши аускультацию, и на том, можно сказать, гениальном сочетании прижизненного исследования больного с анатомическим изучением органов после смерти, путем которого он с поразительной точностью сумел разобраться в различных патологических процессах дыхательных органов.

Все то, к чему привела его трехлетняя разработка аускультации и продолжительное клиническое и патологоанатомическое исследование органов груди, как мы уже знаем, Лаеннек изложил в своем *Traité de l'auscultation mediate et des maladies des poumons et du coeur*.

Руководство это распадается на четыре части. В первой изложены методы исследования дыхательных органов. Вторая посвящена подробному клиническому и патологоанатомическому описанию болезней этих органов и их лечению. В третьей и четвертой части в таком же порядке разработаны болезни сердца и сосудов.

Как видно из введения к Traité, Лаеннек придает своему стетоскопу большое значение для выслушивания и, сравнивая аускультацию простым ухом с аускультацией при помощи стетоскопа, он решительно высказывается за последнюю.

Для того чтобы достигнуть устройства стетоскопа, наиболее соответствующего целям аускультации, Лаеннек сделал целый ряд опытов. Наиболее пригодным материалом, по его мнению, оказались разные сорта легкого дерева и камыш.

Стетоскоп, которым пользовался сам Лаеннек, был деревянный и представлял собой довольно массивный полый цилиндр, распадающийся на две части; это давало возможность по желанию выслушивать длинной и короткой трубкой. На одном конце цилиндр этот имел воронкообразное углубление, которое могло заполняться так называемым obturatorом, также полым. Длина всего цилиндра равнялась приблизительно 30 см.

Лаеннек употреблял стетоскоп без obturatorа для выслушивания дыхания и хрипов, а с obturatorом – для исследования голоса и тонов сердца.

В первой части своего «Руководства» Лаеннек описывает все методы исследования груди, которые применялись в его времена, и выработанный им метод аускультации дыхательных органов.

Он описывает выслушивание дыхания, голоса, кашля, явления эгофонии, хрипов, металлического звона.

Все разнообразные звуковые явления, которые встречаются при нормальных и болезненных состояниях органов дыхания, им уловлены, каждому определено его значение, почти для каждого дано объяснение, основанное на клиническом наблюдении или аутопсиях, и все это с такой научной точностью и подробностью, что, когда читаешь эту часть «Руководства» Лаеннека, даже и теперь еще кажется, что она только вчера написана.

Это истинное торжество здравого наблюдения, научного метода разработки медицины!

Еще величественнее представится нам создание Лаеннека, если вспомним, что на этом пути он не имел предшественников и собственными силами, одним взмахом крыльев, достиг такой высоты совершенства.

К тем аускультивным явлениям, которые он разобрал и изучил, за $\frac{3}{4}$ столетия существенного было прибавлено шум трения плевры, который он, непонятно почему, не отметил, и деление влажных хрипов на звонкие и незвонкие.

Едва ли найдется в истории медицины другой пример того, чтобы вновь открытый метод исследования, столь сложный, как аускультация, в сравнительно короткое время был в такой степени использован, как это сумел сделать Лаеннек.

Вторая часть «Руководства» посвящена, как сказано, изложению болезней дыхательных органов.

Лаеннек придерживается патологоанатомической классификации. Он описывает отдельно болезни бронхов, легочной ткани, плевры. В каждом из этих отделов объединяет болезни на основании органических изменений. Относительно болезней грудной полости Лаеннек был первый, проводивший последовательно и с должной научностью такую классификацию.

В описании, данном им, мы встречаем почти все известные нам теперь болезни дыхательных органов.

Полная переработка, которую произвел Лаеннек в этом отделе человеческой патологии, была достигнута, во-первых, тем, что, найдя в аускультации способ обнаружить целый ряд новых симптомов, Лаеннек мог точнее сгруппировать и разграничить пожизненные явления, точнее очертить сочетания различных симптомов; во-вторых, тем, что Лаеннек выделил из прежних рамок целый ряд новых, не описанных до него форм болезней, которые он охарактеризовал и с клинической (симптомы), и с патологической сторон, как, например: отек легких, эмфизема, гангрена легких, инфаркт легких и т.д.

Среди всех этих мастерских описаний особенное внимание обращает на себя глава, где Лаеннек изучает туберкулезное заболевание легких.

Туберкулезный процесс Лаеннек относит к тому, что он называет случайными образованиями, *productions accidentelles*. Такими *productions accidentelles* он считает все те патологические образования, которые не имеют прототипа ни в человеческом организме вообще, ни в заболевшем органе.

По его учению, нет другой чахотки, кроме той, которая зависит от развития в организме туберкулов.

Вспомним здесь, что этот взгляд, к которому он пришел на основании изучения туберкулезного процесса невооруженным глазом, почти ½ столетия оспаривался корифеями микроскопа и восторжествовал лишь после открытия туберкулезной бациллы, и преклонимся перед той проницательностью, которую и в этом случае обнаружила прозорливая наблюдательность Лаеннека.

Макроскопическое описание, данное Лаеннеком туберкулезу легких, – одна из самых блестящих глав разбираемого «Руководства».

По поводу туберкулеза легких Лаеннек задает себе ряд вопросов, которые тут же подробно разбирает.

Являются ли туберкулы последствием воспаления? Лаеннек отрицает такое предположение и приходит к выводу, что туберкулы развиваются без предшествующего воспаления и вследствие нарушения общего питания, причем причина этого нарушения пока неизвестна (*une aberration de la nutrition inconnue dans sa source*).

Дальше идет вопрос, возможно ли излечение чахотки, на который Лаеннек отвечает, что туберкулезный процесс может заглохнуть и что это происходит чаще, чем вообще можно было бы предполагать.

В той главе, где он разбирает условия, которые могут вызвать или способствовать развитию туберкулеза, отметим, что Лаеннек, касаясь вопроса, может ли легочное кровотечение служить поводом к появлению туберкулеза легких, указывает, что такое кровотечение является лишь первым симптомом поражения легких, а не причиной его. Об этом обстоятельстве спорили и после Лаеннека, но перевес остался и здесь на его стороне.

Заразительность туберкулеза казалась Лаеннеку сомнительной; он не имел убедительных наблюдений.

Можно ли непосредственно привить туберкулез? По этому поводу Лаеннек имеет лишь одно наблюдение, и это наблюдение ему представился случай произвести над самим собою.

На 5–6-м году своей медицинской деятельности в Париже, исследуя позвонки, в которых развился туберкулез, он пилой легко поранил себе палец. Вначале он не обратил на это обстоятельство никакого внимания. Но на месте поражения постепенно развилась маленькая опухоль, которая дней через 8 достигла величины вишневой косточки. Скоро эпидермис над опухолью треснул, и под ним можно было разглядеть плотное желтоватое тельце, вполне схожее с обыкновенным туберкулом. Лаеннек прижег рану два раза, и на месте опухоли образовался рубец.

Из этого единичного наблюдения Лаеннек не считает возможным привести этот случай как биографическую подробность человека, который 20 лет после этого поранения умер как нам известно, от туберкулезного поражения легких.

3-я и 4-я части разбираемого нами «Руководства» посвящены семиотике и патологии болезней сердца. На этих двух отделах нам долго останавливаться не придется. Семиотика болезней сердца Лаеннеку не удалась.

Он не мог себе уяснить ни условий происхождения тонов сердца, ни условий развития сердечных и артериальных шумов.

В первом издании своего *Traité* он ближе стоял к истине, но, переработавши свою книгу в последние годы перед смертью, он, на основании новых наблюдений, не счел себя вправе остаться при первых взглядах и отступился от них.

Но ему все же принадлежит заслуга, что он поставил на очередь такие вопросы физиологии сердца, к разработке которых без его инициативы, быть может, еще долго не было бы приступлено.

При этом не следует упускать из виду, что время разработки семиотики и патологии сердечных болезней, а равно переиздания «Руководства к аускультации» совпало для Лаеннека с годами непрестан-

ной борьбы с тяжелым недугом, причем истощенным больным его организмом только что был истрачен огромный запас сил для создания учения о болезнях органов дыхания.

Вспомним еще то обстоятельство, что многие вопросы, касающиеся аускультации сердца, еще теперь стоят без ответа, что многие разъяснены лишь в самое недавнее время и что все нам доселе известное потребовало для своего изучения трудов целого ряда наблюдателей высокой добросовестности, и неудача Лаеннека на пути разработки семиотики сердечных болезней нам станет понятна без умаления его научного величия.

Таковы научные работы Лаеннека.

Из того, что сказано, легко себе составить представление о том научном значении, которое присуще каждой из них.

Но вся их совокупность, вместе взятая с деятельностью Лаеннека в качестве учителя и ученого, по тому непосредственному влиянию, которое она имела на дальнейший ход развития медицины, представляет еще одну интересную сторону.

Но для более наглядного выяснения значения Лаеннека в той области, которую мы здесь имеем в виду, нам нужно вспомнить то направление, которое господствовало в медицине до него и отчасти в его время.

Мы здесь, конечно, не имеем в виду рисовать медицину XVIII столетия и начала XIX, мы лишь в самых кратких словах приведем несколько данных, чтобы представить необходимую здесь ее характеристику.

XVIII век был веком самых несдержанных медицинских систем, основанных на чисто спекулятивных началах.

Так, в Германии Georg Stahl, теократизируя медицину, проповедовал, что душа дает жизнь и поддерживает ее, противодействуя распадению и гниению тела, которое тотчас и наступает, лишь только она покинет тело. Душа влияет на тело путем движения, которым и обусловливается введение и выведение из тела веществ, в чем, в сущности, и заключается жизнь. Но движение это не всегда происходит при должных условиях, что зависит уже от самого человеческого тела, или, лучше сказать, от органов его, и тогда здоровье превращается в болезнь, которая, в сущности, представляет не что иное, как стремление той души восстановить правильность движения.

В то же время в Halle, в той же Германии, Friedrich Hoffmann, пользовавшийся в свое время громкою известностью и оставивший нам в наследие Гофманские капли и Гофманский желудочный эликсир, учил, что тело человеческое представляет как бы подобие гидравлической машины; движения в нем обусловлены особым жидким,

но крайне летучим телом, которое Hoffmann называл эфиром. Эфир этой частью получается из воздуха, а главным образом выделяется кровью в головном мозгу и разносится через нервные каналы по всему телу. Таким образом, рядом с кровообращением в человеческом теле существует еще круговорот эфира. В зависимости от усиленного или ослабленного прилива эфира наступает болезнь, которая заключается в слишком слабом или сильном тоне. Последствием изменения тона являются атония или судороги, которые обнаруживаются болевыми явлениями.

В том же столетии в Англии Brown утверждал, что жизнь есть результат постоянного раздражения материи. Раздражение – причина всех явлений в теле человека, как в здоровом, так и в больном его состоянии. Раздражения бывают наружные и внутренние, общие и местные. Здоровье соответствует средней степени раздражения, болезнь – усиленной и ослабленной степени раздражения, поэтому все болезни делятся на стенические и астенические. Вся диагностика сводится к тому, чтобы узнать, к какой группе относится болезнь, затем уже лечение – дело простое: нужно либо усилить, либо ослабить раздражение. Так как *vis medicatrix naturae* Brown'ом не признавалась, то последователи его отличались необыкновенно настойчивым применением своих лечебных приемов; сохранилось предание, что Brown'овская терапия стоила человечеству больше жертв, чем вся французская революция совместно с войнами Наполеона.

Во Франции в полном расцвете было учение о витализме. Оно шло из Montpellier и было выработано Theophile'ом Bordeu и в особенности Barthez'ом.

Principe vital – жизненным началом – Barthez называл причину всех жизненных явлений в человеческом организме. *Principe vital* – ни тело, ни душа, а нечто отличное от того и другого. Представляет ли она собой что-либо материальное? На этот вопрос Barthez отвечает незнанием. Тем не менее это «жизненное начало» обладает чувствительностью, движением, симпатиями; оно же – причина животной теплоты. *Principe vital* разлит по всем частям человеческого тела. Болезнь – это недуг «жизненного начала».

Этих более известных и влиятельных доктринеров окружал целый рой представителей менее оригинальных и менее известных учений как Cullen, Christoff, Hoffmann, Kampf, Reil, Erasmus, Darwin, Menuer и т.д. и т.д.

Все это море метафизики, беспочвенных спекуляций, перебросило шумные волны свои и за рубеж XIX столетия.

В то время, когда жил и работал Лаеннек, охарактеризованное направление выразилось особенно резко в учениях Rasori и Broussais. Giovanni Rasori, воспринявший в Англии систему Brown'a, продолжал культивировать ее в Италии, но в усовершенствованном виде.

Rasori признал два диатеза: *Diathesis di stimulo* и *Diathesis di contrastimulo*. В первом случае органические волокна человеческого тела пребывают в состоянии раздражения и сокращения, во втором органические волокна расслаблены. Распознавание того или другого диатеза производится не на основании определенных симптомов, а на основании тех лечебных средств, которые в каждом отдельном случае помогают или вредят. Верным средством для распознавания служит кровопускание: если оно помогает, то мы имеем дело с *Diathesis di stimulo*, если вредит, то перед нами *Diathesis di contrastimulo*. При *Diathesis di stimulo* лечат средствами: так называемым *Contrastimulantes*, куда Rasori относит мускус, алкоголь, камфору, хинин, опиум и т.д.; в противном случае дают *Stimulantes*, т.е. аконит, *pux vomica*, белладонну, дигиталис, железо и т.д.

Подобные патологические понятия вместе с той верой в лекарство, которой отличаются все доктринеры, давали в руках учеников Rasori такие терапевтические результаты, при воспоминании о которых становится жутко. Вот один пример: 20-летний мужчина заболевает острым воспалением легких, на 5-й день болезни применяется лечебный метод Rasori: ежедневно в течение 4 дней делают утром и вечером кровопускание, каждый раз по ½ литра, и ежедневно дают больше 1,0 рвотного камня. Однако пересилить *Diathesis di stimulo* не удается, и больной умирает.

Во Франции всю первую треть XIX столетия медицинский мир волновал своей проповедью Broussais.

Обладая мощной диалектикой, он нападал на все системы и учения, существовавшие в медицине до него и в его время. Своей критикой он принес бы несомненную пользу, очищая ею дорогу для новой нарождающейся научной медицины, если бы сам же не создал новой доктрины, столь же беспочвенной, как те, которые он подвергал осмеянию.

По учению Broussais, все болезни суть следствие раздражения. В начале заболевания раздражение всегда местное; местное раздражение вызывает прилив крови; раздражение и прилив вызывают расстройство питания. Раздражение, если оно слабо, влияет лишь на один орган; если оно достигает более сильной степени – оно влияет и на отдаленные органы через посредство нервов, и, таким образом, являются болезненные симпатии. Лихорадка всегда лишь симптом болезни и зависит от первичного или симпатического воспалительного раздражения сердца. Самая частая болезнь – это местное раздражение и воспаление желудка и кишок, *Gastroenteritis*, по Broussais – основа всей патологии; она – причина всех тех лихорадок, которые принято называть идиопатическими. Для Broussais гастроэнтерит служит причиной: тифа, чумы, желтой лихорадки, оспы, кори, скарлатины, гипохондрии, диспепсии, кардиальгии, колики, столбняка, меланхолии и т.д., словом, почти всей известной ему

патологии; туберкулез же, скирр, фибромы, атеромы и т.д. – суть продукты воспаления.

Это учение, выдававшееся Broussais за физиологическую медицину, чему поклонники его благоговейно верили, повело к такой терапии, которая едва ли имеет себе что-либо подобное в анналах медицины.

Против всех болезней Broussais рекомендует противовоспалительное лечение, что вытекает из самого учения, и к тому же энергичное лечение, так как, по мнению Broussais, природа не обладает излечивающей силой, и было бы безумством на нее рассчитывать.

На практике все эти принципы сводились к тому, что больным ставили по 60–80, по 100 пиявок за раз и повторяли это подчас утром и вечером.

В больнице Val de Grâce, где Broussais был врачом, в течение 1819 года истреблено было больше 100 000 пиявок.

Когда учение Broussais распространилось, то во Франции, откуда раньше вывозилось до 1 миллиона пиявок, их стали ввозить по 3 и по 4 миллиона в год.

Мне думается, достаточно приведенных примеров, чтобы перед нами рельефно выступил общий характер метода мышления, господствовавшего среди большинства представителей медицины в XVIII и начале XIX века.

Мы с умыслом привели выше некоторые указания касательно влияния различных систем на способы лечения, желая ближе охарактеризовать все значение таких учений.

Они не представляют собою той невинной игры ума, которую безвредно может себе позволить иной досужий философ; системы, доктрины в медицине имеют непосредственное прикладное значение.

А потому, тем выше должны мы ценить работу тех тружеников, которые вывели медицину из хаоса фантастических учений на путь истинной науки.

Теперь простое сопоставление всей совокупности научной деятельности Лаеннека и только что обрисованного направления медицины XVIII и начала XIX века нам уяснит ту особенную сторону глубокого ее смысла, на которую мы выше хотели указать.

Вся эта научная деятельность была самым решительным и действительным протестом против доктринеров и спекулятивных систем. Лаеннек на деле, примером, учил, как делать точные и верные наблюдения; только они наводили его на обобщения; из них только он выводил общие законы, и в своих работах давал самое разительное доказательство той обильной научной жатвы, к которой ведет избранный им путь.

По его словам, попытки создавать новые теории можно считать полезными лишь настолько, насколько теории эти могут объединять

факты, и теорию следует бросать тотчас же, когда ей противоречит хоть один факт.

Теории – лишь средство облегчить память, и не в них заключается наука, читаем мы у Лаеннека. Быть может, в его суждениях есть некоторая крайность, но на пороге XIX века она была понятна.

По своей сущности вся научная деятельность Лаеннека служила водворением и укреплением в области медицинских исследований того метода мышления, который постепенно развивался под влиянием Рожера Бэкона, Леонардо да Винчи, Коперника, Телезия, Цизальпина, Гильберта, был с таким блеском оповещен миру Франциском Бэконом, одержал первую решительную победу в Ньютоновских открытиях, преобразовал все физические науки, наконец, был кодифицирован в первой половине прошлого столетия Джоном Миллем; того метода мышления, который стал известней под названием – быть может и не совсем точным – «индукции».

В этом направлении пример Лаеннека имел самое решительное влияние, и конечно, ему в значительной степени обязана своим научным направлением и своими успехами французская медицинская школа начала XIX столетия; а если вспомнить то огромное влияние, которое имела тогда парижская школа на школы других стран, то мы справедливо оценим завидную роль, которая выпала на долю Лаеннека в эволюции всей медицины.

Однако мы не вполне верно осветили бы значение научной деятельности Лаеннека, если бы не отметили здесь, что на пути создания научной медицины Лаеннек имел ряд предшественников, которые среди шумихи медицинских спекулятивных систем, в стороне и помимо их, творили дело научного наблюдения и терпеливого изучения патологических явлений, и, чтобы назвать хотя бы непосредственных предшественников Лаеннека, вспомним здесь Morgagni, Bichat, Corvisart, Pinel'я.

* * *

До нас дошло мало сведений о личных свойствах и частной жизни Лаеннека.

Маленького роста, худой, щедушный, а последние годы и совсем больной, Лаеннек особенно любил всякие физические упражнения и здесь, как передают, обнаруживал странное тщеславие прослыть каким-то геркулесом. «Невинная слабость мощного ума».

Современники отзываются о нем, как о человеке добром, отзывчивом и отличавшемся большою терпимостью к чужим научным мнениям, даже если они расходились с его собственными взглядами.

Одного он не терпел – это беспочвенных, преждевременных обобщений и фантастических научных систем, что и обусловило его резко враждебное положение относительно Broussais и его учеников.

В бумагах Лаеннека, оставшихся после его смерти, мы имеем указания на крайнюю добросовестность, с которой Лаеннек относился к своим обязанностям, а особенно к своей преподавательской деятельности.

Остались подробные записки тех лекций, которые он читал и в Hospital Necker и в Collège de France. Конспекты эти наглядно обнаруживают, как тщательно Лаеннек готовился к своим лекциям. Та же добросовестность, та же научная честность выступают во всех его научных работах: необыкновенная точность в наблюдениях, сдержанность в выводах, непреклонное уважение факта. Свойства эти отразились и на языке, которым писал Лаеннек; он выработал себе сжатый, точный слог, который напоминает древних классиков и обладает какой-то своеобразной прелестью.

О высоких умственных дарованиях Лаеннека, которые в иные минуты его научной деятельности доходили до гениальной прозорливости, нам говорить нечего – об этом достаточно свидетельствует все вышеизложенное.

Указанные душевные свойства, совместно с характером всей его деятельности, лишенной искусственного блеска, самодовольства и тщеславия, рисуют воображению нашему личность Лаеннека в самом симпатичном свете.

Счастливы современники-соратники Лаеннека, которым выпало на долю научное общение с человеком таких высоких качеств; счастливы ученики, которым дано было чтить в учителе и великого ученого, и образ высокой нравственной красоты.

* * *

Хотя меня тревожит опасение, что я слишком утомил ваше внимание и все же с недостаточной полнотой и знанием обрисовал всю плодотворную жизнь Лаеннека, тем не менее я чувствую искреннее душевное удовлетворение: наше Общество не осталось неблагодарным, в праздничный день свой оно не забыло о тех великих предшественниках, трудам которых оно обязано в значительной степени свою собственную духовную жизнь.

Если и неумелым, то почтительным и признательным словом оно помянуло одного из них и воздало честь и славу его ученой и врачебной деятельности, посвященной всецело облегчению участи страждущего человечества.

**ТКАНЕВАЯ ТЕРАПИЯ.
ПЛАЦЕНТА**

Раздел II

**ФИЗИОЛОГИЯ.
ПАТОФИЗИОЛОГИЯ**

П.А. ПЕРЕВОЗЧИКОВ

**Медико-технологические
и методологические аспекты изучения
регенеративных процессов
в склере при имплантации
нанодисперсной плаценты
в эксперименте**

14.01.07 – Глазные болезни
03.03.04 – Клеточная биология, цитология, гистология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва 2019

Работа выполнена в ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» МЗ РФ

Научные консультанты:

С.А.Борзенюк, доктор медицинских наук, академик РАЕН, руководитель Центра фундаментальной офтальмологии ФГАУ НМИЦ «МНТК микрохирургии глаза им. С.Н. Федорова» МЗ РФ

Ю.Г. Васильев, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анатомии, физиологии и зоогигиены ФГБОУ ВО «Ижевская ГСХА»

Официальные оппоненты:

Е.И.Сидоренко, член-корреспондент РАМН, Доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой офтальмологии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ

Е.С.Милюдин, доктор медицинских наук, заведующий отделением ГБУЗ «СОКОБ им. Т.И. Брошевского»

Н.А.Михайлова, доктор биологических наук, заведующая Центром клеточных технологий Института цитологии РАН

Ведущая организация: ГБУ «Уфимский научно-исследовательский институт глазных болезней» АН РБ

Защита состоялась 07.10.2019 на заседании диссертационного совета Д 208.014.01 при ФГАУ НМИЦ «МНТК микрохирургии глаза им. С.Н. Федорова» МЗ РФ.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГАУ НМИЦ «МНТК микрохирургии глаза им. С.Н. Федорова» МЗ РФ.

Общая характеристика работы

Актуальность темы. Совершенствование технологий, направленных на лечение дегенеративно-дистрофических заболеваний фиброзной оболочки глазного яблока, имеет не только большое научное, но и медицинское значение ввиду высокой частоты данных нарушений и отсутствия тенденции к их снижению (Борзенко С.А. с соавт., 2007-2011; Либман Е.С., Шахова Е.В., 2006; Либман Е.С., 2010; McBrien N. Gentle A., 2003; Rada J. et al., 2006). Эктазии и стафиломы склеры, формирующиеся на рубцово-измененных и истонченных ее участках в результате предшествующих травм или воспалительного процесса (Астафьев И.В. с соавт., 2017), а также задняя стафилома склеры при миопии высокой степени, приводящая к изменениям глазного дна, занимают одно из ведущих мест среди инвалидности по зрению лиц трудоспособного возраста (Кожевникова Т.М. с соавт., 2016; Либман Е.С., Рязанов Д.П., 2014; Рыкова А.Н. с соавт., 2008; Iwase A. et al., 2006; Zhang Z. et al., 2013). Рост больных миопией и ее прогрессирование, связанное с развитием дегенеративно-дистрофического состояния склеры, а также наследственная предрасположенность обуславливают социальную значимость проблемы и требуют поиска более эффективных методов ее лечения (Holden B.A. et al., 2016; McFadden S.A., 2016).

При истончении склеры и ее выпячиваниях применяют различные склероукрепляющие операции, в основе которых заложен принцип бандажирующей методики. Используемые при этом макроскопические биологические имплантаты, укладываемые на фиброзную оболочку глазного яблока, после своего введения постепенно подвергаются резорбции и замещаются новообразованной соединительной тканью (Ишмаматьев И.И. с соавт., 2013; Ишмаматьев И.Л. с соавт., 2010; Канюков В.Н. с соавт., 2005; Канюков В.Н., Стадников А.А., 2009; Messner K., 1999; Onisor-Gligor F. et al., 2015; Rokn A.R. et al., 2015). Однако репаративные процессы происходят только на поверхности склеры, а интрамуральная регенерация самой фиброзной оболочки не наблюдается (Васильев Ю.Г. с соавт., 2012), так как отсутствует проникновение в нее биологического материала.

Известно, что уменьшение дисперсности имплантата не только увеличивает его взаимодействие с тканями реципиента за счет значительного увеличения удельной поверхности, но и повышает его проникающую способность в соединительнотканые структуры, тем самым усиливая биологические эффекты в зоне имплантации (Амир-бигишвилли М.М., 1985; Муслимов С.А., 2000; Нигматуллин Р.Т., 1996).

Однако грубо измельченный биологический материал с размерами частиц более 45 мкм (взвесь плаценты, полиэфир с коллагеном и

др.) не проникает в толщу склеры, что приводит лишь к формированию грануляционного вала в зоне введения и разрастанию новой соединительнотканной оболочки на поверхности склеры (Галимова В.У. с соавт., 2013; Муслимов С.А., 2000; Хасанов Р.А., Шангина О.Р., 2012). При переводе размеров имплантируемого материала в нанометровый диапазон, как показали предварительные исследования, принципиально изменялась как его проникающая способность в ткани реципиента, так и его биологическая активность (Карбань О.В. с соавт., 2011).

В последние годы в мире резко возрос интерес к использованию нанодисперсных материалов в медицине и биохимии. Разработки в этой области являются приоритетными в национальных программах разных стран, в том числе в России. В настоящее время нанотехнологии используются в медицине для создания новых лекарственных препаратов или модификации используемых с целью повышения их терапевтических свойств (Болдырев Б.В. с соавт., 2009; Канунникова О.М. с соавт., 2015; Карбань О.В. с соавт., 2014; Коныгин Г.Н. с соавт., 2005; Рыбин Д.С. с соавт., 2013; Boldyreva E. et al., 1999), получения нанодисперсных порошков в качестве носителей биологически активных веществ (Sapsford K.E. et al., 2008), создания имплантатов на основе наноструктурированных металлов, сплавов или керамических композитов (Валиев Р.З., Александров И.В., 2000; Кононенко В.И. с соавт., 2012; Перих В.В. с соавт., 2016; Фомин А.А. с соавт., 2017; Gou Z., Chang J., 2004; Rasouli R., 2018).

Создание нанодисперсных имплантатов из биологических материалов, способных глубоко проникать, вызывать регенерацию и васкуляризацию в строме подлежащих тканей, тем самым восстанавливать их трофику и функцию, является актуальной задачей, может значительно расширить возможности медицины, в том числе в комплексном лечении дегенеративно-дистрофических заболеваний фиброзной оболочки глазного яблока. При этом биоткани в нанодисперсном состоянии будут обладать такими же, как и макроимплантаты, низкими антигенными свойствами и высокой биологической совместимостью.

Отсутствие в отечественной и зарубежной литературе сведений о работах, направленных на получение и применение биологических нанодисперсных материалов в эксперименте с целью совершенствования технологии лечения дегенеративно-дистрофических заболеваний фиброзной оболочки глазного яблока, а также анализ представленных данных позволили сформулировать тему и задачи исследования.

Цель работы – разработка технологии изготовления биоимплантата на основе фрагмента пуповины и нанодисперсной плаценты и изучение закономерностей регенеративных процессов при имплантации изделия в эксперименте для усиления прочностных свойств склеры при ее заболеваниях.

Задачи исследования:

1. Разработать методику изготовления нанодисперсной плаценты методом механоактивации и изучить биофизические свойства и структуру полученной нанодисперсной плаценты.

2. Разработать технологию имплантации нанодисперсной плаценты и методику изготовления биоимплантата на основе фрагмента пуповины и нанодисперсной плаценты для экстрабульбарного введения в эксперименте.

3. Определить оптимальные способы и объемы введения нанодисперсной плаценты в эксперименте.

4. Изучить биологические эффекты и глубину распространения нанодисперсной плаценты в тканях глаза экспериментальных животных при имплантации изделия.

5. Разработать методику оценки степени зрелости коллагенового волокна как маркера пролиферативной активности соединительной ткани на основе изучения показателя механической жесткости коллагеновых волокон и степени организации их поперечной D-периодичности.

6. Оценить степень трофического обеспечения тканей глаза экспериментальных животных при имплантации изделия.

7. Изучить морфологические механизмы регенеративных процессов в тканях глаза экспериментальных животных при имплантации нанодисперсной плаценты.

8. Изучить биомеханические характеристики склеры экспериментальных животных при имплантации изделия.

Научная новизна:

1. Впервые разработана технология имплантации нанодисперсной плаценты в эксперименте и создан биоимплантат на основе фрагмента пуповины, содержащий нанодисперсную плаценту, для введения экстрабульбарно с целью ускорения фибробластических процессов в лечении офтальмопатологий.

2. Впервые разработан способ получения нанодисперсной плаценты путем механоактивации в шаровой планетарной мельнице для дальнейшего применения ее в качестве индуктора процессов регенерации.

3. Впервые показано, что механоактивация лиофилизированной плаценты вследствие перехода в нанодисперсное состояние изменяет ее биофизические свойства, усиливает гидрофильность, проникающую способность в ткани реципиента в отличие от крупнодисперсного аналога.

4. Впервые показано, что экстрабульбарное введение нанодисперсной плаценты в виде биоимплантата приводит к проникновению

ее частиц в склере реципиента, где индуцирует процессы коллагеногенеза и ремоделирования.

5. Впервые методом атомно-силовой микроскопии произведена оценка степени зрелости коллагенового волокна как маркера регенераторной активности соединительной ткани по изучению его механической жесткости и степени разрешенности поперечной D-периодичности.

Практическая значимость:

1. В опытах на животных разработан клинический алгоритм применения в офтальмологии нанодисперсной плаценты как в виде биоимплантата, так и в виде суспензии через иглу с минимальным диаметром 29 G, что позволяет значительно уменьшать объем введения донорского материала, снижать травматичность техники имплантации и длительно сохранять максимально выраженные биологические эффекты *in vivo*.

2. Разработанные в эксперименте технологии имплантации нанодисперсной плаценты могут послужить основой для дальнейших разработок в клинической практике новых микроинвазивных и менее травматичных методик стимуляции процессов регенерации при лечении дегенеративно-дистрофических заболеваний фиброзной оболочки глаза, а также иных изделий медицинского назначения.

3. Разработана методика измельчения биологического материала путем механоактивации в шаровой планетарной мельнице на примере лиофилизированной плаценты человека, что позволило создать на его основе биоимплантат для стимулирования фибробластических процессов в фиброзной оболочке глаза с последующим применением в лечении офтальмопатологии.

4. Разработана методика определения степени зрелости коллагенового волокна как маркера репаративной активности соединительной ткани на основе изучения показателя механической жесткости коллагеновых волокон и организации их поперечной D-периодичности, что позволило применять ее при исследовании соединительнотканых образований.

Апробация диссертации. Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на следующих конференциях, симпозиумах и съездах: Российской научно-практической конференции офтальмологов с международным участием «Ижевские родники-2008» (Ижевск, 2008); XXII Российской конференции по электронной микроскопии (Черноголовка, 2008); VIII Всероссийской конференции «Физикохимия ультрадисперсных наносистем» (Белгород, 2008); II Всероссийской конференции с международным интернет-участием «От нанострук-

тур, наноматериалов, нанотехнологий к наноиндустрии» (Ижевск, 2009); IV Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых с участием иностранных специалистов «Актуальные проблемы офтальмологии» (Москва, 2009); Научно-практической конференции с международным участием «Российский общенациональный офтальмологический форум» (Москва, 2009); II Международном форуме по нанотехнологиям Rusnanotech-2009 (Москва, 2009); VI Всероссийском съезде анатомов, гистологов и эмбриологов (Саратов, 2009); III Российской конференции по электронной микроскопии (Черноголовка, 2010); IX Съезде офтальмологов России (Москва, 2010); IX Всероссийской конференции «Физикохимия ультрадисперсных (нано) систем» (Ижевск, 2010); Научно-практической конференции «Актуальные вопросы офтальмологии» (Кемерово, 2010); Научно-практической конференции по офтальмохирургии с международным участием «Восток-Запад» (Уфа, 2011); IX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Федоровские чтения - 2011» (Москва, 2011); Научно-практической конференции «Организационные аспекты модернизации здравоохранения и подготовки медицинских кадров в Российской Федерации» (Ижевск, 2011); XXII Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Новые технологии микрохирургии глаза» (Оренбург, 2011); IV Всероссийской научной конференции с международным участием «Микроциркуляция в клинической практике» (Москва, 2012); Научной конференции с международным участием «Структурные преобразования органов и тканей на этапах онтогенеза в норме и при воздействии антропогенных факторов. Экология и здоровье человека. Актуальные проблемы биологии и медицины» (Астрахань, 2012); Международной конференции «Методологические аспекты сканирующей зондовой микроскопии» (Минск, 2012); Межрегиональной научно-практической конференции офтальмологов «Актуальные вопросы офтальмологии» (Оренбург, 2013); XII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Федоровские чтения - 2014» (Москва, 2014); II Международном конгрессе по заболеваниям органов головы и шеи (Москва, 2014); межкафедральном заседании научного медицинского общества анатомов, гистологов и эмбриологов (Ижевск, 2014); X съезде офтальмологов России (Москва, 2015); XIII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Федоровские чтения - 2016» (Москва, 2016); VIII Всероссийском съезде трансплантологов (Москва, 2016); Научно-клинической конференции ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России (Москва, 2017).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 49 печатных работ, в том числе 35 статей в реферируемых отечественных (34) и зарубежных

(1) журналах, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки РФ – 24. Издана 1 монография. Новизна разработанных предложений подтверждена тремя патентами РФ на изобретение: № 2367448 от 09.01.2008, № 2369361 от 04.04.2008 и № 2446398 от 18.05.2009.

Структура и объем работы. Текст диссертации изложен на 316 страницах, содержит 18 таблиц, 160 рисунков. Работа состоит из введения, 6 глав, включающих обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований, содержит общее заключение, выводы и практические рекомендации. Список литературы состоит из 470 источников, включающих 271 отечественную и 199 иностранных публикаций.

Все исследования проводились в 2008-2018 годах на базе кафедры офтальмологии ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Ижевск) и отделения заготовки и консервации трупных тканей «Биопласт» БУЗ УР «Республиканская офтальмологическая клиническая больница МЗ УР» (Ижевск), под руководством руководителя кафедры ФГБОУ ВО «ИГМА» Минздрава России, главного врача БУЗ УР «РОКБ МЗ УР», д.м.н., профессора В.В. Жарова при постоянном консультировании руководителя Центра фундаментальных и прикладных медико-биологических проблем (ЦМБП) ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России (Москва) д.м.н. С.А. Борзенка.

Иммуногистохимические исследования проводились на базе кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии ФГБОУ ВО «ИГМА» Минздрава России (г. Ижевск) под руководством д.м.н., профессора Ю.Г. Васильева.

Физико-химические исследования проводились на базе ФГБУ науки «Физико-технический институт Уральского отделения РАН» (Ижевск) под руководством старшего научного сотрудника д.ф.м.н. О.В. Карбань.

Положения, выносимые на защиту:

1. Нанодисперсная плацента, обладая высокой проникающей способностью при ее имплантации в соединительнотканые структуры глаза реципиента разработанным способом в виде биоимплантата экстрабульбарно, либо в виде вводимой инъекционно суспензии, стимулирует регенеративные фибропластические процессы в интактной склере, играя при этом роль индуктора.

2. При стимуляции коллагеногенеза в склере нанодисперсная плацента значительно улучшает ее прочностно-упругие характеристики.

3. При стимуляции регенерации тканей нанодисперсная плацента усиливает степень трофического обеспечения соединительной ткани за счет активации функции эндотелиобластов.

4. Предложенный способ механоактивации плаценты позволяет получать ультрадисперсный порошок с размерами зерен 40-100 нм, что вследствие уменьшения размерности изменяет ее биофизические свойства (гидрофильность, проникающую способность) в сторону повышения и усиления биологической активности при введении экстрабульбарно.

Содержание диссертационной работы

Материалы и методы экспериментальных исследований

Экспериментальные исследования проведены на 72 половозрелых кроликах (144 глаза) породы шиншилла в возрасте от 1 года до 2 лет обоего пола с массой тела от 3,0 до 3,5 кг, а также 184 беспородных белых крысах (368 глаз) массой тела от 200 до 350 г. Все работы проведены с соблюдением «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных». Все манипуляции с животными проводились в состоянии медикаментозного сна (кролики – Sol. Thiopental natrium 30 мг/кг внутримышечно, Sol. Zoletil 0,15 мл внутримышечно, местно Sol. Alcaini 0,5%). Кроликов выводили из эксперимента методом воздушной эмболии, крыс – методом декапитации.

Экспериментальное исследование представляло собой два этапа исследований (предварительный и основной), состоящих из пяти серий экспериментов, и соответствовало восьми поставленным задачам:

- две предварительные серии,
- три основные серии.

Целью **предварительного этапа исследования** явилась разработка как методики получения нанодисперсной плаценты (НП) с последующей оценкой ее структуры и биофизических свойств, так и технологии ее имплантации.

Забранная стандартизованно плацента при рождении доношенного ребенка в условиях отделения заготовки и консервации трупных тканей «Биопласт» БУЗ УР «РОКБ МЗ УР» (Ижевск) после предварительной обработки и отмывки от компонентов крови подвергалась лиофилизации в установке для сублимационной сушки LZ-9.2 (Чехия). В дальнейшем лиофилизированную плаценту человека измельчали механически до консистенции порошка крупнодисперсной структуры (размеры частиц в диаметре более 45 мкм) в устройстве, сконструированном по типу кофемолки. Затем порошок крупнодисперсной пла-

центы измельчался повторно методом механоактивации в шаровой планетарной мельнице «Pulverezette 7» (Fritsch, Германия) при температуре не более 60°C и величине подведенной удельной энергии менее 15 кДж/г в течение 60 минут (отдел физики и химии наноматериалов в ФГБУ ФТИ УрО РАН, Ижевск). Время измельчения определено экспериментальным путем.

Полученная нанодисперсная плацента изучалась физико-химическими методами атомной эмиссионной спектроскопии на предмет ее химического состава на приборе Spectroflame Modula (Spectra Analytical Instruments, Германия). Структурное ее состояние изучалось структурно-фазовым анализом на дифрактометре ДРОН-3 (Россия). Рельеф поверхности НП в нанометровом диапазоне исследовали атомно-силовой микроскопией (АСМ) в полуконтактном режиме на воздухе на сканирующей зондовой лаборатории ИНТЕГРА Прима (НТМДТ, Россия).

Для последующей имплантации НП приготавливали суспензию методом растворения порошка НП в физиологическом растворе для введения через иглу не менее 29 G, а также изготавливали биоимплантат, представляющий собой фрагмент сосуда пуповины (вены), который заполняли порошком НП. Концы биоимплантата завязывали биологической нитью. Консервировали биоимплантат в 0,2% спиртовом растворе тимола, содержащего хлорид лития.

I предварительная серия (24 крысы, 48 глаз) – изучение реакции тканей глаза на имплантацию вышеописанных изделий (2 равные группы). Первая опытная группа (n = 12) – разрез конъюнктивы глаза животного в верхне-наружном квадранте в 2 мм от лимба, введение под конъюнктиву на склеру биоимплантата, заполненного НП. Вторая опытная группа (n = 12) – аналогичный разрез конъюнктивы глаза животного, имплантация биоимплантата с содержанием нанодисперсного титана. Наноструктурированный титан, являющийся одним из металлов, официально разрешенных для применения в медицинской практике, применяли с целью оценки реакции глаза на материал небиологического происхождения. При этом морфологические исследования тканей глазного яблока животных выполняли через 3, 7, 30 и 60 суток после имплантации.

Сроки экспериментального исследования определялись видовыми особенностями исследуемых животных – у крыс период, ограниченный 60 сутками, соответствует 102-104 месяцам (8,5-8,6 лет) жизни у человека (Гелашвили О.А., 2008).

Энуклеированные глазные яблоки животных, а также биоимплантат фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, затем промывали проточной водой, обезвоживали в спиртах восходящей концентрации и заливали в парафин. Парафиновые срезы окрашива-

ли гематоксилин-эозином, изучали под микроскопом Leica DM 2500 (Leica, Германия) с камерой DFC 450 при 50-, 100-, 200-, 400-кратном увеличении с последующим фотографированием. Срезы также подвергали химической депарафинизации и в полуконтактном режиме на воздухе изучали на сканирующей зондовой лаборатории ИНТЕГРА Прима (НТ-МДТ, Россия).

II предварительная серия (80 крыс, 160 глаз) – определение объема введения НП в виде суспензии инъекционно через иглу 29 G.

Введение суспензии производилось в верхне-наружном квадранте глазного яблока под конъюнктиву с помощью иглы диаметром 0,35 мм (29 G). Животных разделили на 4 группы. В первой опытной группе (n = 20) вводили суспензию нанодисперсной плаценты под конъюнктиву глазного яблока животного из расчета 5 мг сухого вещества, разведенного в $0,08 \pm 0,01$ мл физиологического раствора (0,9 % раствор натрия хлорида). Во второй опытной группе (n = 20) произведено введение суспензии нанодисперсной плаценты из расчета 15 мг сухого вещества. В третьей опытной группе (n = 20) произведено введение суспензии нанодисперсной плаценты из расчета 25 мг сухого вещества. В четвертой группе животных (контроль, n = 20) под конъюнктиву вводили физиологический раствор в равном объеме, как и животным опытных групп. Морфологические исследования произведены через 3, 7, 14 и 30 суток после манипуляций.

Парафиновые срезы окрашивали гематоксилин-эозином, изучали оптической микроскопией при 50-, 100-, 200-, 400-кратном увеличении с последующим фотографированием.

Целью **основного этапа исследования** явилась оценка биологических эффектов при введении НП, глубины ее распространения, степени трофического обеспечения тканей и механизмов регенеративных процессов зоны имплантации, а также изучение биомеханических характеристик склеры в зоне введения НП.

I основная серия (72 кролика, 144 глаза) – сравнительная оценка биологических эффектов и глубины распространения НП в 4 равных группах. Первая опытная группа (n = 18) – разрез конъюнктивы глаза животного в верхне-наружном квадранте в 3-4 мм от лимба, введение под конъюнктиву на склеру биоимплантата на основе фрагмента сосуда пуповины, заполненного НП. Вторая опытная группа (n = 18) – аналогичный разрез конъюнктивы глаза животного, имплантация биоимплантата с крупнодисперсной плацентой (исходной, до механической активации). Первая контрольная группа (n = 18) – введение биоимплантата, представленного фрагментом сосуда пуповины, без его предварительного наполнения. При этом использовался биоимплантат размерами $(10,0 \pm 1,0) \times (2,0 \pm 0,5)$ мм. Вторая контрольная группа (n = 18) - разрез конъюнктивы без введения биоимплантата. Морфоло-

гические исследования тканей глазного яблока животных выполняли через 3, 7, 14, 30, 60 и 90 суток после имплантации.

У кроликов исследовалась реакция на имплантат в течение 90 суток, что приблизительно соответствует 10 годам жизни человека (URL: <http://www.threelittleladiesrabbitry.com/rabbityears.php/> дата обращения 07.10.2016). Таким образом, полученные результаты позволяют судить о возможных отдаленных реакциях тканей реципиента на введение биоимплантата.

Энуклеированные глазные яблоки животных также фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина. Парафиновые срезы изучались общегистологическими методами и сканирующей зондовой лабораторией ИНТЕГРА Прима (НТ-МДТ, Россия). Размеры структурных фрагментов изучаемых материалов были оценены по анализу АСМ-изображений с помощью программы Image Analysis 3 (НТ-МДТ, Россия).

Для изучения глубины проникновения в ткани реципиента были получены флуоресцентные спектры от НП и тканей реципиента, в частности склеры, и оценивалось нахождение зерен и частиц НП в тканях реципиента методом наложения спектров друг на друга при помощи конфокальной микроскопии на ИНТЕГРА Спектра (НТ-МДТ, Россия).

Оценивалось трофическое обеспечение тканей зоны имплантации как фактора активности протекания биологических реакций путем определения удельной длины сосудов на единицу объема, а также подсчитывалось количество сосудов в поле зрения равном 0,01 мм², измерялся диаметр сосуда и определялась площадь сечения.

Морфометрию клеток, диаметра капилляров, площади сечения сосуда проводили с помощью компьютерной программы Scion Image for Windows.

Реакцию клеток мезенхимальной ткани изучаемой зоны исследовали иммуногистохимическим маркером – виментином.

Распределение экспериментального материала по количеству объектов и основных методов, примененных при исследовании, представлено в таблице 1.

II основная серия (80 крыс, 160 глаз) – оценка механизмов регенеративных процессов зоны имплантации иммуногистохимическими методами.

Животных разделили на 4 группы по аналогии с кроликами. Первая опытная группа (n = 20) – имплантация биоимплантата с НП под конъюнктиву на склеру глаза крысы. Вторая опытная группа (n = 20) – аналогичная имплантация изделия с крупноизмельченной плацентой. Первая контрольная группа (n = 20) – имплантация изделия без предварительного заполнения биологическим материалом. Вторая контрольная группа (n = 20) – ложноперированные. Морфологические исследования производили через 3, 7, 30 и 60 суток после манипуляций.

Методы и объем экспериментальных исследований у кроликов

Сроки	Методика исследования (количество животных)					
	Окраска гематоксилином	Окраска по Ван Гизону	Иммуно-гистохимическое исследование (экспрессия виментина)	АСМ-исследование	Лазерная конфокальная микроскопия	Биомеханическое исследование
3 суток	12	12	-	4	-	-
7 суток	12	12	12	4	2	-
14 суток	12	12	-	-	-	-
30 суток	12	12	12	4	2	12
60 суток	12	12	-	2	-	12
90 суток	12	12	-	1	-	12
Всего	72	72	24	14	4	36

Распределение экспериментального материала по количеству объектов и основным методам, примененных при исследовании, представлено в таблице 2.

Для изучения активности репаративных процессов (митотическая и апоптотическая активность клеток соединительной ткани глаза животного) срезы окрашивали на ряд иммуногистохимических маркеров (специфический маркер митозов – Ki-67; маркер необратимого апоптоза – Caspasa-3). Срезы изучали под микроскопом Leica DM 2500 с камерой DFC 450 при 50-, 100-, 200-, 400-кратном увеличении с последующим фотографированием. При этом индекс пролиферации высчитывался как процентное отношение количества пролиферирующих клеток (Ki-67+клетки) к общему количеству клеток соединительной ткани глаза крысы на площади 0,01 мм². Индекс апоптотической активности рассчитывался как процентное отношение количества клеток, находящихся в состоянии апоптоза, к 100 клеткам соединительной ткани глаза крысы.

Методы и объем экспериментальных исследований у крыс

Сроки	Методика исследования (количество животных)				
	Окраска гематоксилин-эозином	Окраска по Ван Гизону	Иммуно-гистохимическое исследование (экспрессия Ki-67)	Иммуно-гистохимическое исследование (экспрессия Caspase-3)	АСМ-исследование
3 суток	45	45	20	20	4
7 суток	45	45	20	20	-
14 суток	20	20	-	-	-
30 суток	45	45	20	20	2
60 суток	25	25	20	20	
Всего	180	180	80	80	6

III основная серия (36 кроликов, 36 глаз) – оценка биомеханических характеристик склеры экспериментальных животных при экстрабульбарном введении имплантата с нанодисперсной плацентой в сравнении с имплантатами с крупнодисперсной плацентой, отрезком сосуда пуповины и ложнопериоперированными животными.

Для биомеханического тестирования применялись методы исследования изолированной склеры кролика ($n = 36$). Для этого изучалась склера из каждой группы животных, исследуемых в I основной серии работы к концу 30-х, 60-х и 90-х суток после хирургического вмешательства.

Биомеханические испытания образцов склеральной ткани проводили в режиме однократного нагружения с целью получения таких показателей, как предел прочности (ПП) и модуль Юнга (МЮ). С помощью микрохирургического лезвия вырезали образцы склеры шириной 5 мм в меридиане введения биоимплантата экстрабульбарно. Для транспортировки фрагментов склеры в лабораторию для биомеханических испытаний использовалась среда Борзенка - Мороз для хранения роговицы.

Исследования проводили на испытательной машине Инстрон-3322

в лаборатории прочности и пластичности металлических и композиционных материалов и наноматериалов № 10 ФГБУ ИМЕТ РАН им. А.А.Байкова (Москва). Для работы в режиме одноосного нагружения вплоть до разрыва для образцов склеры глаза кролика устанавливали тензиометрический датчик на 20 Н. Использовали постоянную скорость нагружения 1 мм/мин. Исходя из записанной кривой на мониторе, искомые биомеханические показатели вычислялись автоматически.

После проведения биомеханических испытаний склеральная ткань погружалась в 10% раствор нейтрального формалина. Полученные гистологические срезы изучались световой оптической микроскопией и на сканирующей зондовой лаборатории ИНТЕГРА Прима (НТ-МДТ, Россия).

Результаты собственных исследований

Результаты разработки методики получения нанодисперсной плаценты, оценки ее структуры и физико-химических свойств. Разработанная в настоящей работе методика получения НП отличается от известной тем, что в процессе приготовления использовались метод механоактивации в шаровой планетарной мельнице Pulverezette 7 и биологический материал в виде лиофильно высушенной и предварительно измельченной в крупнодисперсный порошок плаценты, при этом получалась плацента ультрадисперсной структуры с размерами отдельных зерен 40-100 нм (Патент РФ на изобретение № 2367448 от 09.01.2008).

Экспериментальным путем для получения зерен плаценты размерами чуть меньшими, чем размер пор в склере глаза, равный 100-200 нм (Nickerswon J.M. et al., 2006), определено время механоактивации в шаровой планетарной мельнице Pulverezette 7 – 60 минут, что соответствовало подведенной механической энергии менее 15 кДж/г. При этом получали порошок НП, который состоял из отдельных частиц размером от 200 до 500 нм, сформированных зернами размером от 40 до 100 нм, частицы, в свою очередь, за счет физической адгезии образовывали слабосвязанные агломераты размером от 2 до 10 мкм (рис. 1, 2).

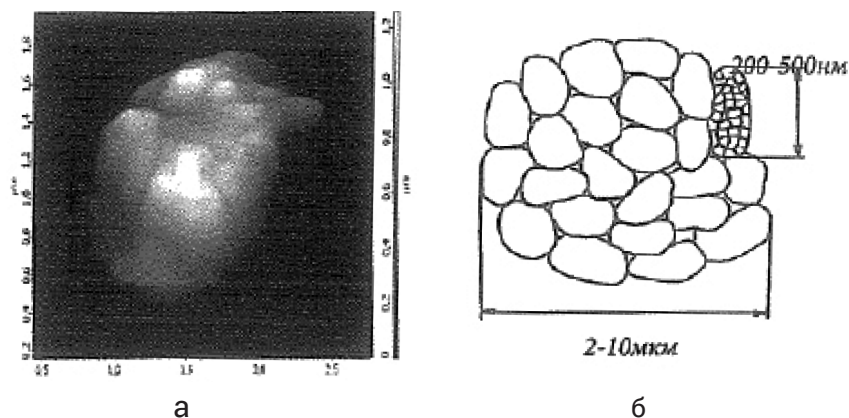


Рис. 1. Изображение агломерата нанодисперсной плаценты:
 а) метод отображения рельефа (АСМ-топография);
 б) схема агломерата

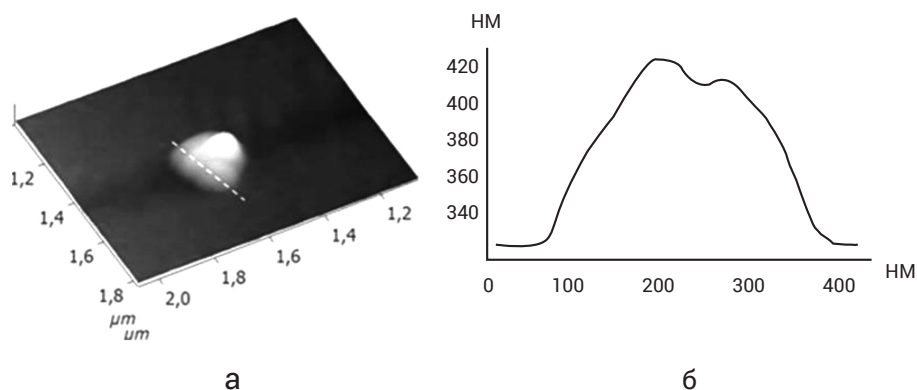


Рис. 2. Изображение зерна в частице агломерата НП
 с размерами от 40 до 100 нм:
 а) АСМ-топография;
 б) профиль сечения вдоль линии на рис. 1а

В процессе механоактивации плаценты происходила деструкция как внутримолекулярных, так и межмолекулярных водородных связей с последующим освобождением большого количества ионов H^+ , что значительно усиливало гидрофильность НП.

Растворимость нанодисперсной и крупнодисперсной плаценты изучалась путем растворения 1 г порошка в 100 мл дистиллированной воды при комнатной температуре 18-20°C в течение 10 минут. При этом порошок крупноизмельченной плаценты равномерно распространялся по поверхности воды, наиболее же крупные и более тяжелые частицы,

смоченные водой, опускались на дно стакана в виде осадка. Порошок же НП активно смешивался с дистиллированной водой, в результате чего получалась суспензия НП, которая и применялась в дальнейшей работе.

Липофильность порошка НП изучалась на рефлектометре ИРФ-454Б2М (Россия) в условиях ФГБУ ФТИ УрО РАН (Ижевск). При этом она практически не менялась в процессе механоактивации (коэффициенты показателя преломления крупнодисперсного и нанодисперсного порошка плаценты были равными 1,3506 и 1,3508 соответственно), что, по своей сути, не играло особой роли, так как липофильность не влияет на проникновение изучаемого вещества в склеру (Cheruvu N.P., Kompella U.B., 2006).

Таким образом, экспериментальным путем установлено, что оптимальное время получения НП с размером зерна 40-100 нм методом механоактивации составляло 60 минут, что соответствовало подведенной удельной энергии менее 15 кДж/г. При этом НП обладала повышенной растворимостью в воде, что объяснялось освобождением большого количества ионов водорода в полипептидных цепочках коллагена вследствие механоактивации и их активным взаимодействием с ионами гидроксида (ОН⁻) воды при неизменных показателях липофильности.

Результаты разработки технологии изготовления биоимплантата на основе фрагмента пуповины и нанодисперсной плаценты для эпibuльбарного введения и сравнение с небиологическим аналогом (нанодисперсным титаном). Биоимплантат представлял собой отрезок сосуда пуповины размерами (3,0±0,5) x (1,0±0,2) мм, который был заполнен в первом случае порошком НП (Патент РФ на изобретение № 2369361 от 04.04.2008), во втором – нанодисперсным титаном.

В ходе проведенных экспериментальных исследований отмечено, что в ранние сроки (3-7-е сутки) послеоперационный период у крыс протекал без видимых осложнений. Наблюдалась умеренная гиперемия конъюнктивы глазного яблока животного, в единичных случаях незначительное слизисто-гнойное отделяемое, которые в последующие сроки исчезали.

На 3-и сутки эксперимента наблюдались умеренная клеточная инфильтрация зоны имплантации в основном клетками макрофагальной активности, выход частиц и нанодисперсного титана за пределы стенки биоимплантата вследствие ее частичного лизиса и частиц НП. При этом нанодисперсные частицы представленных веществ образовывали скопления либо диффузно распределялись в соединительнотканых структурах конъюнктивы глаза животного.

На 7-е сутки макрофагальная активность клеточного инфильтрата зоны имплантации сохранялась, при этом частицы нанодисперсного титана и НП обнаруживались как в цитоплазме макрофагов, так и в межтканевом веществе соединительнотканной основы конъюнктивы глаза.

На 30-е сутки эксперимента макрофагальная активность в зоне имплантации уменьшалась, при этом обнаруживались клетки фибробластической активности. Очажки скоплений нанодисперсного титана сохранялись в соединительнотканной структуре конъюнктивы глаза крысы разрозненными участками во второй опытной группе. Наблюдались явления начальной пролиферативной активности в соединительной ткани вокруг зоны имплантации. Стенка биоимплантата полностью рассасывалась.

На 60-е сутки эксперимента в зоне имплантации преобладали клетки фибробластического ряда, при этом четко прослеживалась тенденция к формированию соединительнотканной капсулы вокруг скоплений частиц нанодисперсного титана с явлениями отграничений от здоровых соединительнотканых структур глазного яблока животного. Тогда как в группе животных с НП формирование грубой соединительнотканной капсулы не отмечено, наблюдались признаки ремоделирования соединительной ткани с формированием дополнительных мостиков (сшивок) между коллагеновыми волокнами (КВ) в склере, подлежащей зоне имплантации, выявляемых методом атомно-силовой микроскопии.

Таким образом, введение биоимплантата с НП в соединительнотканые структуры глаза стимулирует процессы ремоделирования в них, в частности в склере. Тогда как, несмотря на официальное разрешение по применению нанотитана в медицинской практике, применение наночастиц титана в виде порошка, заключенного в биоимплантат, представляется малоперспективным в качестве стимулятора регенеративной активности по причине их инкапсуляции в соединительнотканых структурах конъюнктивы глаза.

Результаты оценки регенеративной активности соединительнотканых структур глаза в зависимости от объемов введенной нанодисперсной плаценты. Проведенный наружный осмотр показал отсутствие каких-либо местных воспалительных реакций в ответ на вмешательство у всех наблюдаемых животных.

На 3-и сутки в контрольной группе животных при введении физиологического раствора местные изменения проявлялись в виде умеренного асептического воспаления. В первой опытной группе в зоне введения 5 мг суспензии НП лейкоцитарные реакции в окружающей конъюнктиве были более выражены по сравнению с контролем. Преобладали клетки лимфоцитарного ряда, выявлялись единичные нейтрофильные и эозинофильные гранулоциты. Наблюдалось умеренное расширение микрососудов. Во второй опытной группе при введении 15 мг у всех животных проявления воспалительного ответа были более выражены, при этом наблюдалось преобладание нейтрофильно-клеточных ответов. Существенно увеличивалась толщина конъюнктивы за счет признаков экссудации.

Возникали проявления умеренного отека межклеточного вещества в конъюнктиве и поверхностных участках склеры с разволокнением коллагеновых пластинок последней. Наблюдалось расширение микрососудов. В третьей опытной группе при введении 25 мг морфологические изменения были еще более выражены, чем во второй опытной группе.

На 7-е сутки начинались процессы ранней реэпителизации раневой зоны во всех группах животных. В первой опытной группе отмечались умеренные лимфоцитарно-моноцитарные клеточные ответы. Выявлялось умеренное расширение сосудов микроциркуляторного русла. Отмечались также пролиферативно-фибробластические ответы в виде клеточных тяжей из фибробластов. У животных второй и третьей опытных групп проявления асептических экссудативно-клеточных реакций были более выражены в виде преобладания моноцитарно-макрофагических и нейтрофильно-клеточных ответов.

На 14-е сутки у животных в контрольной и первой опытной группах в конъюнктиве признаки реэпителизации продолжались. В первом опыте на фоне инфильтрации немногочисленных мононуклеаров обнаруживалось значительное число клеток фибробластического ряда с наличием фигур митозов. Отмечено увеличение числа функционирующих кровеносных микрососудов, появление эндотелиально-клеточных тяжей и эндотелиальных почек роста, указывающих на активацию репаративного ангиогенеза в рассматриваемый срок. В поверхностных участках склеры, в зоне введения суспензии НП формировались обильные сети нежных коллагеновых волокон, указывающих на активный коллагеногенез. У животных второй и третьей опытных групп сохранялись проявления локальных асептических экссудативно-пролиферативных реакций. Имелось множество клеток моноцитарно-макрофагического и фибробластического рядов. В поверхностных участках склеры наблюдались признаки отека с увеличением объема аморфного компонента межклеточного вещества и разобщением пластинок коллагеновых волокон. Отмечались гипертрофированные фибробласты, что косвенно указывало на значительное повышение их функциональной активности, что подтверждалось усилением коллагенообразования, значимо превышающим аналогичные явления в контрольной и первой опытной группах. Имелось много функционирующих кровеносных капилляров.

На 30-е сутки в первой опытной группе по сравнению с контрольной толщина фиброзной оболочки глазного яблока была увеличена за счет новообразованных коллагеновых волокон с множеством вновь сформированных сосудов, активных фибробластов. Новообразованная соединительная ткань по плотности приближалась к отдаленной от зоны имплантации. Макромолекулярная организация вновь образованных коллагеновых волокон указывала на высокую степень их

морфологической зрелости. Волокнистая организация межклеточного вещества склеры приобретала упорядоченный характер. Во второй и третьей группах по сравнению с первой процесс коллагенообразования имел более диффузный и выраженный характер.

Проведенные морфометрические исследования количества делящихся клеток в поле зрения, равном $0,01 \text{ мм}^2$, показывало достоверно значимое прямо пропорциональное нарастание количества клеток на единицу площади от одной группы к другой по мере увеличения дозы сухого вещества НП ($p < 0,001$, U-критерий).

Таким образом, увеличение дозы вводимого в ткани реципиента сухого вещества НП прямо пропорционально усиливало клеточный ответ соединительнотканной структуры конъюнктивы глаза крысы. Оптимальной в данной ситуации следует считать дозу вводимого сухого вещества НП, равной 5 мг, так как достоверно значимо усиливался клеточный ответ соединительнотканной структуры конъюнктивы глаза крысы, а негативного (избыточного) ответа не наблюдалось.

Результаты оценки биологических эффектов и морфологических механизмов регенеративных процессов в тканях глаза опытных животных при введении биоимплантата с нанодисперсной плацентой и определение глубины ее проникновения в склеру. В ходе эксперимента отмечено, что послеоперационный период у кроликов всех четырех исследуемых групп протекал без видимых осложнений ($n = 72, 144$ глаза). В единичных случаях ($n = 9$) в первых опытных и во второй контрольной группах наблюдалось незначительное слизисто-гнойное отделяемое из конъюнктивального мешка глаза животных, особенно в ранние сроки послеоперационного периода (3-7-е сутки), которое в последующие сроки исчезало. На 3-и сутки исследования отмечалась умеренная смешанная инъекция конъюнктивы глазного яблока животного в зоне оперативного вмешательства, интенсивность которой уменьшалась в зависимости от удаленности от места введения биоимплантата. Степень инъекции значительно снижалась к 30-м суткам исследования и исчезала на 60-е сутки эксперимента. У ложнооперированных животных инъекция была незначительная и заканчивалась на 14-е сутки исследования.

В ранние сроки введения (3-7-е сутки) в первых опытных и во второй контрольной группах животных отмечалось выстояние биоимплантата с приподнятой над ним слизистой оболочкой над склерой опытного глаза животного на 1,5-2,0 мм в сравнении со слизистой с противоположной стороны глаза. При этом отмечалось полнокровие эписклеральных сосудов в зоне введения изделия. Степень выстояния уменьшалась по мере рассасывания вводимого биоимплантата и нивелировалась к концу экспериментального исследования, также исчезало полнокровие приближенных к месту введения эписклеральных сосудов. Степень выраженности таких реакций в первой контрольной

группе была ниже, чем у животных первых двух опытных групп.

Отек слизистой оболочки наблюдался больше в сегменте глаза в зоне введения изделия в ранние сроки исследования (3-14-е сутки), затем отек слизистой исчезал. У ложнооперированных животных отека конъюнктивы не наблюдалось.

Оптические среды глаза животных были прозрачные ($n = 72$), офтальмоскопия не выявила какую-либо патологию глазного дна.

На 3-и сутки во всех рассматриваемых группах животных наблюдалась умеренная воспалительная инфильтрация зоны оперативного вмешательства и стенки биоимплантата макрофагами и лимфоцитами, которая была более выражена у кроликов в опытных группах и в первой контрольной группе.

При исследовании методом АСМ в первой опытной группе коллагеновые волокна в межклеточном веществе соединительнотканной основы конъюнктивы и в поверхностных слоях склеры были разрыхлены, теряли равномерный характер толщины, менее четко различались характеристики изотропных и анизотропных дисков. Во второй опытной и в первой контрольной группах разрыхленность коллагеновых волокон в межклеточном веществе конъюнктивы была незначительной, в склере коллагеновые волокна не изменялись. В группе животных с разрезом конъюнктивы изменения коллагеновых волокон не отмечалось.

На 7-е сутки во всех рассмотренных случаях биоимплантат еще сохранялся. Отмечалась умеренная лимфоцитарно-моноцитарная инфильтрация как стенки биоимплантата в первой опытной группе, так и окружающей конъюнктивы. При этом во второй опытной группе 24 проявления клеточных реакций были менее выражены. Прилегающий участок склеры реципиента в первой опытной группе характеризовался разрыхлением стромы, между коллагеновыми волокнами которой были видны нейтрофилы и лимфоциты. Такой картины в толще склеры во второй опытной группе, так же как и в случае имплантации отрезка сосуда пуповины, не наблюдалось, а клеточная реакция присутствовала только на поверхности склеры. Во второй контрольной группе признаки клеточной инфильтрации в зоне хирургической манипуляции были минимальны, подлежащая склера была интактна.

Методом конфокальной флуоресцентной микроскопии (ИНТЕГРА Спектра, НТ-МДТ, Россия) в режимах флуоресценции и конфокального лазерного изображения изучены НП в биоимплантате и склера в зоне вмешательства. Подтвержден глобулярный характер организации НП, в то время как склера имела более гомогенный характер организации в силу близких химических характеристик объекта. При изучении содержимого биоимплантата получен специфический спектр НП, который был в дальнейшем взят в качестве контроля при оценке глубины распространения биологического материала в толщу склеры глаза реципиента. Также по-

лучен спектр от интактной склеры, пики которой были в другом диапазоне, чем у НП (рис. 3).

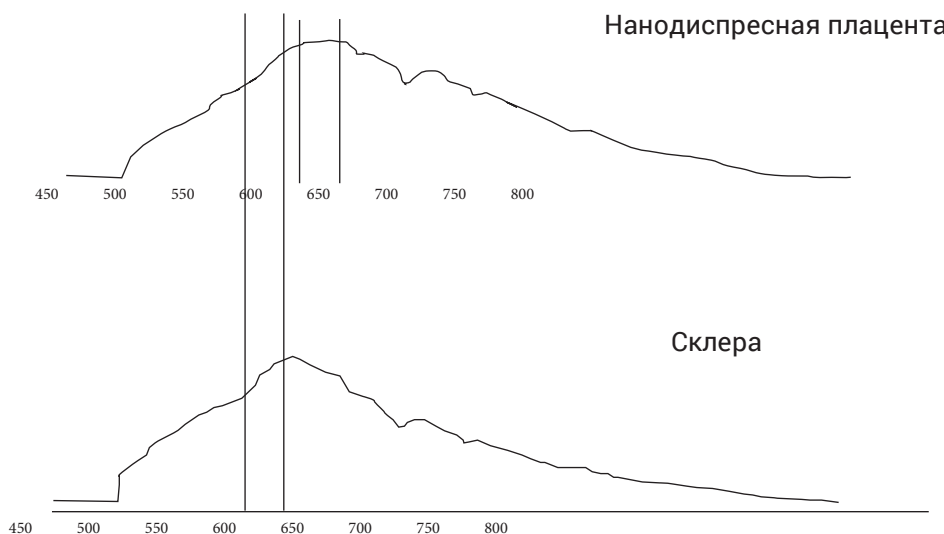


Рис. 3. Флуоресцентный спектр НП и интактной склеры

Для исследования глубины проникновения НП в толщу склеры были проведены спектроскопические исследования поперечного среза склеры по точкам с шагом 400 мкм и биоимплантата на 7-е сутки после его введения. Спектр интактной склеры был использован в качестве контроля.

Анализ флуоресцентных спектров показал, что на 7-е сутки имплантации в опытной группе наблюдается проникновение зерен НП в глубину склеры на 2/3 ее толщины, что можно было объяснить облегченной диффузионной миграцией наноразмерных элементов НП через аморфное вещество плотноволокнистой соединительной ткани склеры и поры склеры в связи с их меньшей размерностью.

На 14-е сутки в обеих опытных группах, а также в первой контрольной группе в зоне имплантации наблюдались остатки стенки биоимплантата, инфильтрированные лимфоцитарно-макрофагальными клетками. Инфильтрация также наблюдалась вокруг биоимплантата в соединительнотканых структурах конъюнктивы, при этом ее степень была более выраженной в первой опытной группе, менее выраженной – во второй опытной группе, умеренно выраженной – в первой контрольной группе и незначительной – во второй контрольной группе. В первой опытной группе сохранялось разволокнение и набухание кол-

лагеновых волокон в прилегающей к зоне имплантации склере практически до глубоких ее слоев с наличием клеточных элементов макрофагально-моноцитарного звена. Такого изменения склеры в зоне хирургической манипуляции в других исследуемых группах животных отмечено не было.

На 30-е сутки биоимплантат как в опытных, так и в первой контрольной группах в значительной степени рассасывался. В зоне его имплантации наблюдались лимфоцитарные скопления с примесью пролиферирующих фибробластов, эпителиоидных клеток и отдельные эозинофильные гранулоциты. Фибробласты формировали тонкую соединительнотканную капсулу с множеством гемокapилляров и наличием эпителиоидных клеток. Природа клеток подтверждалась иммуногистохимическим методом с применением белка виментина. В первой опытной группе в склере инфильтрата практически не было, при этом отмечалось небольшое разволокнение волокон стромы ее поверхностных слоев. Во второй опытной группе склера интактна, ангиогенез менее выражен. В обеих контрольных группах отмечалась умеренная фибробластическая реакция в зоне вмешательства с формированием стандартного рубца.

На 60-е сутки в первой опытной группе вокруг донорских структур образовалась капсула, состоящая, в частности, из эпителиоидных клеток и крупных макрофагов, содержащих внутри себя мелкие пылевидные частицы. Строма склеры была несколько разрыхлена, по периферии склеры определялось множество юных фибробластов. Вблизи наблюдался высокий уровень микроциркуляции соединительнотканной структуры конъюнктивы. Во второй опытной группе крупнодисперсные частицы плаценты находились свободно в конъюнктиве, располагаясь между клетками лимфоидного ряда. Склера была интактна, наблюдалась умеренно выраженная васкуляризация конъюнктивы. В первой контрольной группе отмечалось также развитие соединительнотканной капсулы в зоне хирургической манипуляции, васкуляризация конъюнктивы была незначительная. Во второй контрольной группе в зоне оперативного вмешательства отмечалась практически полностью сформированная рубцовая зона без признаков васкуляризации.

На 90-е сутки на месте биоимплантата в первой опытной группе была четко видна хорошо выраженная грануляционная ткань с эпителиоидными клетками и макрофагами, содержащими в цитоплазме ультрадисперсные частицы. Вокруг – хорошо оформленная соединительнотканная капсула, подтверждаемая также АСМ-исследованием. В наружных слоях склеры также наблюдалось увеличение числа активных фибробластов, окруженных новообразованными коллагеновыми волокнами, что хорошо выявлялось при окраске пикрофуксином

по методике Ван Гизона. Методом АСМ также отмечалось формирование мостиков между параллельно лежащими волокнами коллагена в строме склеры под зоной введения биоимплантата с НП, что, на наш взгляд, доказывало коллагеногенез и объясняло повышение биомеханических характеристик прилежащей склеры (рис. 4). При использовании биоимплантата с крупнодисперсной плацентой, так же как и при имплантации отрезка сосуда пуповины в первой контрольной группе, наблюдалась новообразованная грануляционная ткань на поверхности склеры, однако образование коллагеновых волокон в самой склере отмечено не было. Во второй контрольной группе зона хирургического вмешательства представляла собой рубец, ничем по своей сути не отличающийся от рубца другой этиологии.

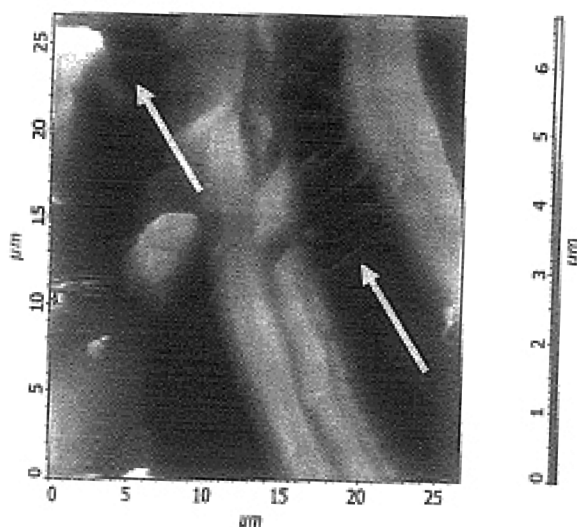


Рис. 4. АСМ-изображение на 90-е сутки зоны введения НП в первой опытной группе (указано стрелками формирование мостиков между волокнами коллагена)

По оценке механической жесткости и степени разрешенности поперечной D-периодичности методом АСМ изучалась степень зрелости коллагенового волокна – КВ (Патент РФ на изобретение № 2446398 от 18.05.2009) за весь период наблюдения в первой опытной группе. Методом АСМ было отмечено, что для незрелых и зрелых коллагеновых волокон период исчерченности составлял 69,7 нм. На рис. 5а представлены разные КВ по степени жесткости и виду поперечной D-периодичности: КВ № 1 и КВ № 2. У коллагенового волокна № 1 на спектре выяв-

лялась неправильная лонгитудинальная поперечная D-периодичность, при этом величина шага была не постоянной и изменялась в широком диапазоне значений от 14 до 24 нм (рис. 5в). Кроме того, КВ № 1 было менее жесткое в методе изображения рельефа, что говорило о незрелости коллагенового волокна (рис. 5б). Тогда как у коллагенового волокна № 2 поперечная D-периодичность была правильной и высота шага между щелью и зоной перекрытия составляла 28-29 нм (рис. 5г); оно было более жесткое, что говорило о зрелости коллагенового волокна. При этом новообразованных коллагеновых волокон в склере глаза животного в других группах исследования не было выявлено, а процесс ремоделирования склеры заканчивался на 90-е сутки наблюдения (рис. 6).

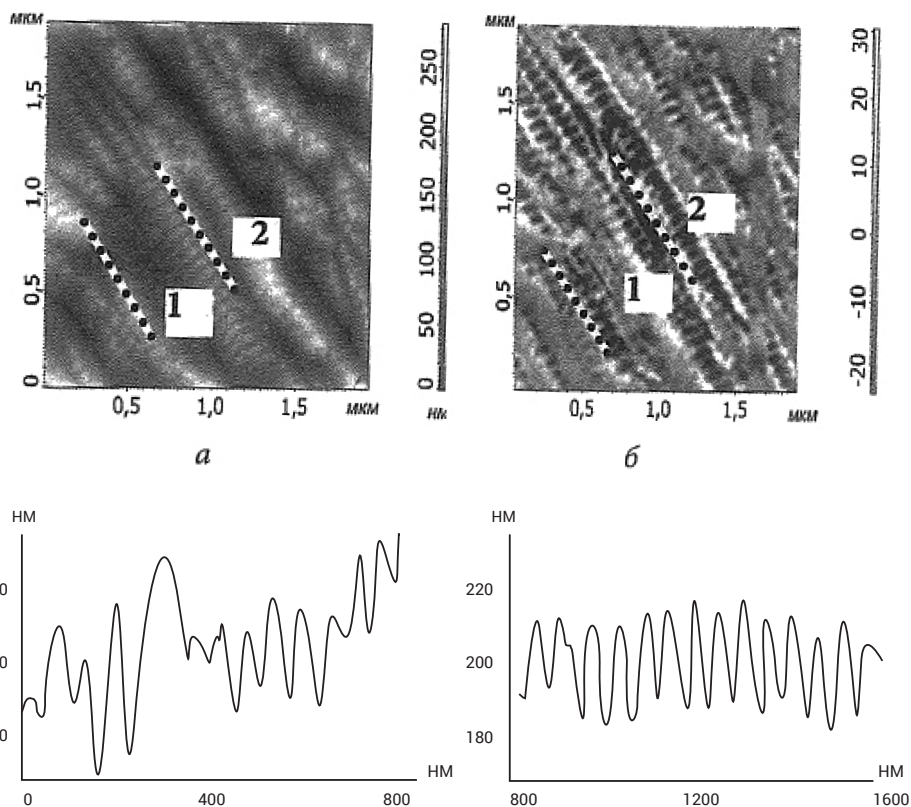


Рис. 5. АСМ-изображение склеры глаза кролика на 30-е сутки имплантации биоимплантата с НП:

- а) в методе изображения рельефа;
- б) в методе фазового контраста: 1 – незрелое КВ, 2 – зрелое КВ;
- в) профиль поверхности новообразованного КВ № 1;
- г) профиль поверхности зрелого КВ № 2

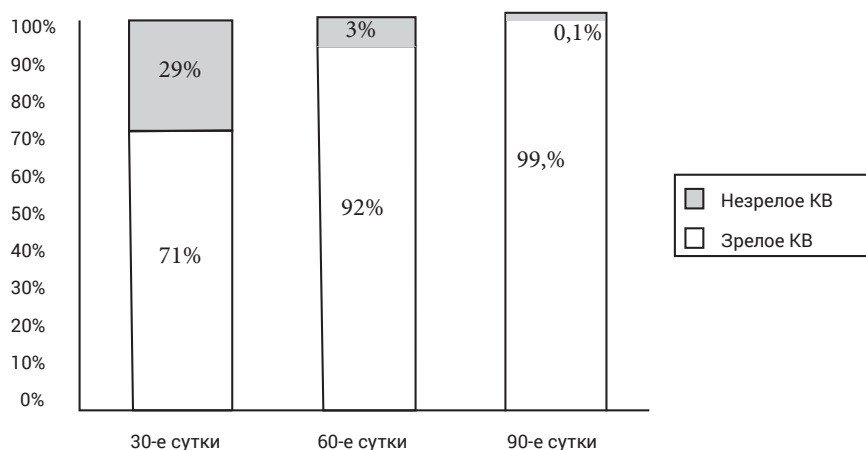


Рис. 6. Формирование коллагеновых волокон в склере при введении биоимплантата с нанодисперсной плацентой в первой опытной группе

Изучено трофическое обеспечение соединительнотканых структур конъюнктивы глаза кролика во всех четырех группах животных. Отмечено повышение как количества сосудов в поле зрения равном, $0,01 \text{ мм}^2$, в 1,5 раза, так и удельной длины сосудов в единице объема за период наблюдения ($\text{мм}/\text{мм}^3$) в группе животных с НП, чем в первой контрольной группе с введением отрезка сосуда пуповины без его наполнения ($p < 0,05$, t -критерий). При этом не отмечалась достоверная разница в трофическом обеспечении зоны вмешательства в случае применения биоимплантатов с НП и крупнодисперсным аналогом, что, на наш взгляд, было связано с реакцией соединительнотканых структур глаза лабораторного животного на введение биологического материала плацентарной природы происхождения, независимо от его размерности, так как химический состав плаценты (до и после механоактивации) оставался неизменным.

Таким образом, механоактивация плаценты вследствие разрушения макромолекулярных комплексов и изменения их стереометрических параметров повышала гидрофильность и проницаемость (биодоступность) НП в ткани глаза экспериментального животного, даже в такие плотноволокнистые, как склера глазного яблока. А при введении биоимплантата с НП значительные биологические эффекты происходили не только на границе контакта склера – биоимплантат, а практически во всей толще склеры в зоне его введения. При этом наблюдалось как ремоделирование собственно склеры реципиента на $2/3$ ее толщины, так и формирование плотного соединительнотканного образования в зоне имплантации на поверхности склеры, а также ангиогенез зоны имплантации, что значимо превосходило аналогичные изменения с применением макродисперсных аналогов.

Результаты оценки степени регенеративной активности соединительнотканых структур глаза в зоне имплантации биоимплантата с нанодисперсной плацентой. На 7-е сутки эксперимента иммуногистохимическое исследование с определением экспрессии к белку Ki-67 ПАП-методом (пероксидаза антипероксидаза) показало выраженную пролиферативную активность клеток соединительнотканной основы конъюнктивы глаза крысы вокруг биоимплантата с НП в первой опытной группе, умеренно выраженную пролиферативную активность – в зоне имплантации биоимплантата с крупноизмельченной плацентой и отрезком сосуда пуповины и низкую пролиферативную активность – в зоне разреза конъюнктивы во второй контрольной группе. Указанное коррелировало с высоким уровнем апоптозов клеток соединительнотканной основы конъюнктивы глаза вокруг биоимплантата в первой опытной группе, умеренно выраженной апоптотической активностью в зоне имплантации биоимплантата с крупнодисперсной плацентой и отрезком сосуда пуповины и низким уровнем апоптозов в зоне разреза конъюнктивы во второй контрольной группе при исследовании с определением экспрессии к белку Caspase-3.

Данные реакции наблюдались и на 30-е и 60-е сутки исследования, с аналогичным распределением по группам, однако их интенсивность значительно снижалась к поздним срокам наблюдения. Индекс пролиферативной активности за весь период наблюдения составил в среднем ($M \pm \sigma$), соответственно, в первой опытной группе – $39,3 \pm 1,5\%$, во второй опытной группе – $28,1 \pm 1,1\%$, в первой контрольной группе – $24,1 \pm 0,7\%$, во второй контрольной группе – $15,3 \pm 0,7\%$ (табл. 3).

Таблица 3

Индекс пролиферативной активности клеток в поле зрения $0,01 \text{ мм}^2$

Срок наблюдения	Индекс пролиферации ($\%, M \pm \sigma$)			
	1-я опытная группа	2-я опытная группа	1-я контрольная группа	2-я контрольная группа
7 суток	$45,63 \pm 1,55$	$34,09 \pm 0,93^*$	$28,99 \pm 0,57^{**}$	$20,73 \pm 0,83^{**}$
30 суток	$38,59 \pm 1,74$	$28,11 \pm 1,3^{**}$	$24,41 \pm 0,63^{**}$	$15,33 \pm 0,73^{**}$
60 суток	$33,56 \pm 1,22$	$22,07 \pm 1,16^{**}$	$18,81 \pm 0,91^{**}$	$9,78 \pm 0,65^{**}$

Примечание: *различия достоверны в сравнении с 1-й опытной группой ($p < 0,01$, t-критерий); **различия достоверны в сравнении с 1-й опытной группой ($p < 0,001$, t-критерий).

В свою очередь, индекс апоптотической активности за весь период наблюдения составил в среднем ($M \pm \sigma$), соответственно, в первой опытной группе – $0,43 \pm 0,009\%$, во второй опытной группе – $0,34 \pm 0,008\%$, в первой контрольной группе – $0,20 \pm 0,007\%$, во второй контрольной группе – $0,14 \pm 0,008\%$ (табл. 4).

Таблица 4

Индекс апоптотической активности клеток конъюнктивы зоны хирургической манипуляции на 100 клеток соединительной ткани

Срок наблюдения	Индекс апоптотической активности (% , $M \pm \sigma$)			
	1-я опытная группа	2-я опытная группа	1-я контрольная группа	2-я контрольная группа
7 суток	$0,56 \pm 0,009$	$0,44 \pm 0,007^*$	$0,29 \pm 0,006^{**}$	$0,22 \pm 0,009^{**}$
30 суток	$0,48 \pm 0,009$	$0,40 \pm 0,009^*$	$0,23 \pm 0,009^{**}$	$0,12 \pm 0,007^{**}$
60 суток	$0,26 \pm 0,008$	$0,18 \pm 0,009^*$	$0,10 \pm 0,007^{**}$	$0,09 \pm 0,007^{**}$

Примечание: *различия достоверны в сравнении с 1-й опытной группой ($p < 0,05$, t-критерий); **различия достоверны в сравнении с 1-й опытной группой ($p < 0,01$, t-критерий).

Таким образом, НП значительно усиливает процессы пролиферации в соединительнотканых структурах реципиента и повышает репаративные свойства склеры в зоне ее введения, несмотря на изначально низкую пролиферативную активность. При этом пролиферативная активность соединительной ткани в зоне имплантации биоимплантата с НП в первой опытной группе была выше на 11,2% ($p < 0,001$, t-критерий), чем во второй опытной группе при имплантации биоимплантата с крупнодисперсной плацентой, на 15,2% выше ($p < 0,001$, t-критерий), чем в первой контрольной группе при введении отрезка сосуда пуповины, и на 24% выше ($p < 0,001$, t-критерий), чем при выполнении разреза конъюнктивы глаза крысы во второй контрольной группе.

Результаты оценки биомеханических характеристик склеры опытных животных при введении имплантата с нанодисперсной плацентой экстрабульбарно. Деформационно-прочностные характеристики фрагментов склеральной ткани глаза кролика свидетельствовали, что прочность склеральной ткани возрастала в течение срока наблюдения и ее показатели были достоверно выше в первой опытной группе животных при введении биоимплантата с НП (табл. 5).

Таблица 5

Влияние введения биоимплантата на прочностные характеристики склеры в эксперименте

Группы животных	Предел прочности (ПП, мПа)			
	срок наблюдения			Интактная склера (М ± σ)
	30 суток (М ± σ)	60 суток (М ± σ)	90 суток (М ± σ)	
1-я опытная	8,1 ± 0,3*	8,7 ± 0,3*	10,6 ± 0,4*	7,1 ± 0,8
2-я опытная	7,6 ± 0,5	7,8 ± 0,5**	8,0 ± 0,4**	
1-я контрольная	7,4 ± 0,5	7,4 ± 0,5	7,6 ± 0,4	
2-я контрольная	7,1 ± 0,4	7,4 ± 0,7	7,3 ± 0,5	

Примечание: *различия между 1-й и 2-й опытными группами достоверны (p < 0,05, U-критерий); **различия между 2-й опытной группой и 1-й контрольной группой достоверны (p < 0,05, U-критерий).

Введение биоимплантата с НП также положительно сказывалось на упругих характеристиках склеральной ткани экспериментального животного. Отмечено достоверное повышение модуля упругости в рассматриваемые сроки в сравнении с животными из других исследуемых групп (табл. 6).

Влияние введения биоимплантата на упругие характеристики склеры в эксперименте

Группы животных	Модуль упругости (МЮ, мПа)			
	срок наблюдения			Интактная склера (М ± σ)
	30 суток (М ± σ)	60 суток (М ± σ)	90 суток (М ± σ)	
1-я опытная	24,4 ± 4,4*	25,4 ± 4,6*	29,6 ± 4,4*	17,3 ± 2,9
2-я опытная	18,9 ± 3,3	19,7 ± 3,6	20,0 ± 3,2	
1-я контрольная	18,2 ± 2,6	19,7 ± 2,7	19,5 ± 2,8	
2-я контрольная	17,4 ± 1,9	17,8 ± 2,4	18,1 ± 2,5	

Примечание: *различия между 1-й и 2-й опытными группами достоверны ($p < 0,05$, U-критерий).

Полученные результаты демонстрировали высокую корреляционную связь в первой опытной группе с введением биоимплантата с НП между прочностью склеры и модулем Юнга на всех сроках наблюдения. Тогда как во второй опытной группе при введении биоимплантата с крупнодисперсной плацентой и в первой контрольной при введении фрагмента отрезка сосуда пуповины корреляционная связь также была высокой в первые сроки наблюдения, а в отдаленном периоде (90-е сутки) связь уменьшилась до уровня средней.

Таким образом, введение биоимплантата из фрагмента отрезка сосуда пуповины с НП под конъюнктиву на склеру глаза кролика оказывало положительное влияние на деформационно-прочностные показатели склеральной ткани. При этом достоверно улучшались как прочностные (предел прочности), так и упругие характеристики (модуль Юнга) склеры глаза животного в зоне введения биоимплантата с НП в рассматриваемые сроки наблюдения. Все это дополняло наши предположения об индуцировании частицами НП в склеральной ткани процессов репарации в виде коллагенообразования с последующим ремоделированием.

Выводы

1. Методом механоактивации в шаровой планетарной мельнице при температуре не более 60°C и величине подведенной удельной энергии менее 15 кДж/г в течение 60 минут получена нанодисперсная плацента человека, имеющая ультрадисперсную структуру с размерами зерна вещества 40-100 нм. При этом установлено, что в результате механоактивации химический состав плаценты не изменялся, а нанодисперсная плацента приобретала новые биофизические свойства: повышенную гидрофильность, проницаемость и биодоступность, а также способность усиливать пролиферацию при минимальных объемах введения.

2. В опытах на экспериментальных животных разработан клинический алгоритм применения нанодисперсной плаценты как в виде биоимплантата на основе фрагмента сосуда пуповины, так и в виде суспензии через иглу с минимальным диаметром 29 G, что позволяло значительно уменьшить объем введения донорского материала, травматичность техники имплантации и длительно сохранить максимально выраженные биологические эффекты *in vivo*.

3. Показано, что оптимальный объем введения нанодисперсной плаценты соответствовал количеству 5 мг сухого вещества. При указанном объеме введения нанодисперсной плаценты вызывались значительные биологические эффекты в зоне имплантации в виде умеренного макрофагально-клеточного ответа и активации фибробластических и эндотелиобластических реакций в соединительнотканых структурах глаза реципиента.

4. Показано, что нанодисперсная плацента с агрегатами размером 2-10 мкм стимулирует клеточный ответ в соединительнотканых структурах глаза реципиента, повышает макрофагальную активность и является пусковым механизмом индуцирования регенеративных процессов: коллагеногенеза, ангиогенеза и неоваскуляризации в зоне имплантации и на значительном удалении от нее (до 400 мкм и более). Диффузия нанодисперсной плаценты к 7-м суткам после имплантации вызывает регенеративный фибробластический процесс в интактной склере в виде коллагеногенеза на 2/3 глубины склеры с последующим ремоделированием в течение 90 суток.

5. На основании полученных результатов экспериментальных исследований разработана методика оценки степени зрелости коллагенового волокна как маркера репаративной активности соединительной ткани с учетом механической жесткости и степени организации D-периодичности методом атомно-силовой микроскопии.

6. Отмечено, что введение изделия в эксперименте усиливает трофическое обеспечение тканей в зоне имплантации не только на границе имплантат – соединительнотканная основа конъюнктивы, но и на удалении до 400 мкм и более: увеличение количества сосудов в 1,2

раза ($p < 0,05$, t-критерий), удельной длины сосудов в 1,2 раза ($p < 0,05$, t-критерий), что достоверно выше, чем при имплантации отрезка сосуда пуповины без наполнения его нанодисперсной плацентой.

7. Установлено, что введение биоимплантата с нанодисперсной плацентой усиливает регенеративные процессы в соединительнотканых структурах глазного яблока в 1,4 раза ($p < 0,05$, t-критерий) в сравнении с крупнодисперсным аналогом, а также индуцирует фибробластические процессы в интактной склере.

8. В результате экспериментальных исследований показано, что введение биоимплантата с нанодисперсной плацентой экстрабульбарно оказывает положительное влияние на деформационно-прочностные показатели склеральной ткани. При этом достоверно улучшаются как прочностные (предел прочности, мПа) с $8,1 \pm 0,3$ до $10,6 \pm 0,4$ ($p < 0,05$, U-критерий), так и упругие характеристики (модуль Юнга, мПа) с $24,4 \pm 4,4$ до $29,6 \pm 4,4$ ($p < 0,05$, U-критерий) в сроки наблюдения до 3 месяцев.

Практические рекомендации

1. Для получения нанодисперсной плаценты необходимо использовать разработанный новый способ получения биологического материала с ультрадисперсной структурой, который заключается в применении механоактивации с использованием шаровой планетарной мельницы с подведенной удельной энергией менее 15 кДж/г в течение 60 минут при температуре не более 60°C.

2. Для стимулирования процессов коллагеногенеза в склере глаза реципиента следует применять биоимплантат с нанодисперсной плацентой, вводимый экстрабульбарно либо инъекционно в виде суспензии субконъюнктивально через иглу диаметром не менее 29 G при однократном введении в дозе не более 5 мг.

3. Для подтверждения процессов репарации целесообразно применять разработанную новую методику оценки степени зрелости коллагенового волокна как маркера репаративной активности соединительной ткани, с использованием атомно-силовой микроскопии и изучаемых гистологических парафиновых срезов по учету механической жесткости и степени организации D-периодичности коллагенового волокна при помощи компьютерной программы Image Analysis 3 (НТ-МДТ, Россия).

4. Порошок нанодисперсной плаценты обладает вновь приобретенными в процессе механоактивации ценными биофизическими свойствами: повышенной гидрофильностью, проницаемостью и биодоступностью, и удобен для изготовления разнообразных изделий медицинского назначения.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Zharov V.V., Lyalin A.N., Karban O.V., Perevozchikov P.A., Samartseva N.N., Konygin G.N., Leesment S.S. Atomic Force Microscopy in Studying Regeneration of Tissues in Sclera Plasty in Ophthalmology // Journal of surface investigation. X-ray, synchrotron and neutron techniques. – 2009. – Vol. 3, № 5. – P. 804-808.
2. Перевозчиков П.А., Васильев Ю.Г., Жаров В.В., Карбань О.В. Изучение механизмов регенерации тканей при имплантации наноструктурированных биологических материалов в офтальмологии // Морфология. – 2009. – Т. 136, № 4. – С. 111.
3. Ишмаматьев И.Л., Ишмаматьев И.И., Старостина В.В., Жаров В.В., Перевозчиков П.А., Точилова Е.Р. Некоторые особенности выбора аллохрящевого трансплантата и способа его фиксации при коррекции седловидной деформации носа // Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии. – 2009. – № 4. – С. 34-40.
4. Ишмаматьев И.Л., Ишмаматьев И.И., Старостина В.В., Жаров В.В., Перевозчиков П.А., Точилова Е.Р. Опыт использования аллоамниона в эстетической блефаропластике // Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии. – 2009. – № 3. – С. 33-37.
5. Ишмаматьев И.Л., Ишмаматьев И.И., Старостина В.В., Жаров В.В., Перевозчиков П.А., Точилова Е.Р. Применение аллотрансплантата из твердой мозговой оболочки для хирургического устранения и профилактики неровностей спинки носа // Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии. – 2010. – № 1. – С. 23-33.
6. Карбань О.В., Васильев Ю.Г., Жаров В.В., Перевозчиков П.А., Лесмент С.И., Тимофеев С.В. Сканирующая зондовая микроскопия как метод определения свойств механоактивированных биологических материалов и реакции на них тканевых структур глаза // Известия ЮФУ. Технические науки. – 2011. – Т. 117, № 4. – С. 199-206.
7. Жаров В.В., Перевозчиков П.А., Карбань О.В., Самарцева Н.Н. Перспективы применения нанодисперсной плаценты человека в офтальмологии // Вестник Оренбургского государственного университета. – 2011. – Т. 133, № 14. – С. 116-119.
8. Перевозчиков П.А., Васильев Ю.Г., Карбань О.В. Морфологические особенности репаративной регенерации при имплантации нанодисперсного биологического материала плацентарного происхождения // Морфологические ведомости. – 2011. – № 4. – С. 37-42.

9. Перевозчиков П.А., Васильев Ю.Г., Карбань О.В. Вторичный ангиогенез в передней стенке глаза в условиях аллопластики био-контейнера с механоактивированным биологическим материалом плацентарного происхождения // *Ангиология и сосудистая хирургия*. – 2012. – Т. 18. – С. 36-37.
10. Перевозчиков П.А. Особенности ранних ответов передней стенки глаза при имплантации взвеси нанодисперсной плаценты в зависимости от дозировки // *Морфологические ведомости*. – 2012. – № 4. – С. 48-53.
11. Перевозчиков П.А., Васильев Ю.Г., Карбань О.В. Стимуляция коллагеногенеза в склеральной ткани в эксперименте // *Астраханский медицинский журнал*. – 2013. – Т. 8, № 1. – С. 187-190.
12. Перевозчиков П.А., Васильев Ю.Г., Карбань О.В., Самарцев В.С. Морфологические проявления взаимодействия нанодисперсной плаценты с соединительнотканными структурами глаза в зависимости от введенной дозы // *Фундаментальные исследования*. – 2012. – Ч. 1, № 12. – С. 121-124.
13. Стрелков Н.С., Жаров В.В., Перевозчиков П.А., Васильев Ю.Г., Карбань О.В., Самарцев В.С. Эффекты микроинъекций нанодисперсной плаценты человека в условиях эксперимента // *Вестник Оренбургского государственного университета*. – 2012. – Т. 148, № 12. – С. 197-200.
14. Васильев Ю.Г., Красноперов Д.И., Перевозчиков П.А., Карбань О.В. Модуляция механизмов стромальных репаративных клеточных реакций в зонах раневого повреждения // *Вестник Ижевской ГСХА*. – 2012. – Т. 31, № 2. – С. 52-53.
15. Перевозчиков П.А., Ишмаматьев И.И., Ишмаматьев И.Л., Васильев Ю.Г., Карбань О.В., Самарцев В.С. Биологические эффекты инъекций нанодисперсной плаценты человека, лежащие в основе эндогенно-индуцированной ревитализации // *Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии*. – 2013. – № 1. – С. 79-85.
16. Жаров В.В., Лялин А.Н., Перевозчиков П.А., Васильев Ю.Г., Карбань О.В. Применение имплантата-носителя наночастиц в условиях эксперимента // *Вестник Оренбургского государственного университета*. – 2013. – Т. 153, № 4. – С. 87-89.
17. Перевозчиков П.А., Карбань О.В., Самарцев В.С. Механоактивация как метод получения наномодифицированных биологических материалов // *Фундаментальные исследования*. – 2013. – Ч. 3, № 9. – С. 429-434.
18. Ишмаматьев И.И., Ишмаматьев И.Л., Самарцева Н.Н., Старостина В.В., Перевозчиков П.А. Тканевая реакция на трансплантацию аллогенной твердой мозговой оболочки и аллоамниона

- в эксперименте // *Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии.* – 2013. – № 3. – С. 17-21.
19. Карбань О.В., Жаров В.В., Лялин А.Н., Перевозчиков П.А., Васильев Ю.Г., Коныгин Г.Н., Порсев В.Е. Наноструктурный биологический трансплантат для склеропластических операций // *Нанотехнологии: наука и производство.* – 2013. – № 1. – С. 9-14.
 20. Васильев Ю.Г., Перевозчиков П.А., Самарцев В.С., Карбань О.В. Модуляция регенеративных ответов при взаимодействии склеры с нанодисперсной плацентой в условиях эксперимента // *Вестник Ижевской ГСХА.* – 2013. – Т. 35, № 2. – С. 43-45.
 21. Перевозчиков П.А. Репаративная регенерация передней стенки глаза в ответ на имплантацию нанодисперсной плаценты // *Фундаментальные исследования.* – 2014. – Ч. 1, № 4. – С. 144-148.
 22. Кузнецова Г.Е., Перевозчиков П.А., Лялин А.Н., Самарцев В.С., Турченко Е.В. Экспериментальное исследование взаимодействия нанодисперсной плаценты и кожи // *Онкохирургия.* – 2014. – № 6. – С. 7.
 23. Перевозчиков П.А. Стимуляция коллагеногенеза в склеральной ткани в эксперименте // *Медицинский вестник Башкортостана.* – 2014. – Т. 9, № 2. – С. 72-75.
 24. Перевозчиков П.А. Эффекты ревитализации в коже в условиях эксперимента // *Вестник Оренбургского государственного университета.* – 2014. – № 12. – С. 252-254.
 25. Перевозчиков П.А., Васильев Ю.Г., Карбань О.В. Реакция мезодермальной ткани глазного яблока при имплантации механоактивированного биологического материала // *Вестник Оренбургского государственного университета.* – 2015. – Т. 187, № 12. – С. 177-180.
 26. Перевозчиков П.А., Борзенко С.А., Карбань О.В. Имплантация наноструктурированного титана и механоактивированной плаценты человека в соединительнотканые структуры глаза // *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* – 2016. – Т. 18, № 5. – С. 208.
 27. Перевозчиков П.А., Борзенко С.А., Васильев Ю.Г., Карбань О.В. Регенеративные процессы в тканях глаза при имплантации механоактивированного биологического материала // *Офтальмохирургия.* – 2017. – № 1. – С. 83-87.
 28. Перевозчиков П.А., Борзенко С.А., Карбань О.В., Васильев Ю.Г. Модуляция репаративных процессов с помощью имплантации нанодисперсной плаценты: Монография. – Ижевск: ФГБОУ ВО Ижевская ГСХА, 2017. – 192 с.

Изобретения по теме диссертации

1. Жаров В.В., Лялин А.Н., Коныгин Г.Н., Перевозчиков П.А., Точилова Е.Р. Способ приготовления биофункционального трансплантата в виде наночастиц. – Патент РФ на изобретение № 2367448, приоритет от 9 января 2008 г.; зарегистрировано 20 сентября 2009 г.
2. Жаров В.В., Перевозчиков П.А., Лялин А.Н., Прозоровский В.А., Самарцева Н.Н. Биологический контейнер для ревааскуляризации соединительной ткани. – Патент РФ на изобретение № 2369361, приоритет от 4 апреля 2008 г.; зарегистрировано 10 октября 2009 г.
3. Жаров В.В., Перевозчиков П.А., Карбань О.В., Васильев Ю.Г., Леесмент С.И. Способ определения степени зрелости коллагеновых волокон. – Патент РФ на изобретение № 2446398, приоритет от 18 мая 2009 г.; зарегистрировано 27 марта 2012 г.

Список условных сокращений

АСМ	атомно-силовая микроскопия
КВ	коллагеновое волокно
МЮ	модуль Юнга
НП	нанодисперсная плацента
ПП	предел прочности

С.Г. ТЕЧИЕВА

**Комбинированное применение форева
экстракта плаценты и лазерных
технологий в коррекции
атрофических рубцов**

14.03.11 – Восстановительная медицина, спортивная медицина,
лечебная физкультура, курортология и физиотерапия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва 2016

Работа выполнена на кафедре восстановительной медицины, спортивной медицины, курортологии и физиотерапии с курсом сестринского дела Института последипломного профессионального образования ФГБУ ГНЦ «ФМБЦ им. А.И. Бурназяна» ФМБА России

Научный руководитель:

А.Г. Стенько, доктор медицинских наук, заведующая отделением дерматологии и косметологии ОАО «Институт красоты», г. Москва

Научный консультант:

С.В. Грищенко, доктор медицинских наук, профессор кафедры эстетической медицины ФПКМР «РУДН», г. Москва

Официальные оппоненты:

Е.С. Васильева, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела медицинской реабилитации детей и подростков ГАУЗ «МНПЦ медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины»

М.А. Хан, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела преформированных физических факторов ФБГУ "РНЦ МРИК" МЗ РФ

Ведущее учреждение: ФГБУ «Пятигорский государственный научно-исследовательский институт курортологии» ФМБА России

Защита диссертации состоялась 27.02.2017 на заседании диссертационного совета Д 121.001.02 при ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ.

Общая характеристика работы

Актуальность работы

Любые рубцы являются достаточно значимыми неблагоприятными факторами в отношении психоэмоционального статуса пациентов, их качества жизни вплоть до формирования дисморфофобии (Озерская О.С., 2002, 2004; Жукова О.В., 2008; Стенько А.Г., 2012, 2013; Shumaker P.R., Kwan J.M., Landers J.T., 2012). Данное обстоятельство обусловлено, прежде всего, тем, что рубец отличается по внешнему виду от окружающей кожи и любая его локализация определяет так называемое понятие «косметического дефекта», таким образом, само наличие любого рубца на коже уже определенного рода эстетическая проблема.

Актуальность вопросов терапии рубцовых деформаций подчеркивает то обстоятельство, что среди пациентов косметологических учреждений лиц, обращающихся для коррекции рубцовых деформаций, – около 40-50%, при этом большинство из них – это молодые люди в возрасте наибольшей социальной активности – до 40 лет (Борисевич И.В., Малахова К.Н., 2005; Greenhalgh D.G., 1996; Niessen F.B. et al., 1998; Peled Z.M. et al., 2000). По данным Озерской О.С. (2002), среди всех пациентов, обратившихся с целью коррекции рубцов, на атрофические (АР) морфотипы приходится до 60% случаев.

Степень разработанности темы исследования. На сегодняшний день существует достаточно широкий арсенал методов коррекции рубцов, в том числе и физиотерапевтических. Так, по данным ряда авторов (Koch R.J., 2001; Hruza G.J., 2001; Alster T.S., Tanzi E.L., Lazarus M., 2007; Cervelli V., Gentile P., Spallone D., 2010), к наиболее эффективным относят микрокристаллическую дермабразию, или механическую дермабразию (Orentreich N., 1995; Коновалова Н.Н., 1999; Фисенко Г., 2003), или абляцию лазером – лазерная дермабразия (Spenser J.M., Hannon Ch. B., 2005; Qu L., Liu A., Zhou L., 2012). В любом случае данные методы лишь приводят к сглаживанию рельефа, не решая проблемы полностью, при этом являясь повреждающими методами, могут вызывать ряд побочных эффектов, что ограничивает их широкое применение. Весьма привлекательным в этом плане можно считать высокоинтенсивную селективную лазерную терапию в методе фракционного фототермолиза, эффективность которой была доказана при лечении гипертрофических и келоидных рубцовых деформаций (Илларионов В.Е., 2008; Гейниц А.В., 2010; Стенько А.Г., 2013; Vincent K., 2005; Kim J., 2010; Karsai S., 2010; Bin S., 2010; Beylot C., 2008; Cervelli V., Gentile P., Spallone D., 2010). Однако для коррекции атрофических рубцовых деформаций до настоящего исследования она не применялась.

Так же новыми подходами к решению проблемы коррекции атрофических рубцов можно считать применение разработок на основе биотехнологий. Уже имеются данные об успешном применении клеточных культур, содержащих кератиноциты и фибробласты в косметологии (Алейник Д.Я. с соавт., 2000; Васильев А.В. с соавт., 2001; Золотовицкая Н.Н., 2007; Smola H. et al., 1993; Harris I.R. et al., 1995). В то же время данные об эффективности применения биологических препаратов на основе плаценты в лечении атрофических рубцовых деформаций носят единичный характер и требуют дальнейшего исследования. В этом отношении новый препарат Лаеннек (гидролизат плаценты человека), фармакологическое действие которого обусловлено содержащимися в его составе ферментами и биологически активными веществами, является весьма актуальным для включения в терапевтический комплекс коррекции атрофических рубцов. Перспективным можно считать и метод фармафореза данного препарата, который обеспечит доставку препарата непосредственно в рубцовоизмененные ткани, которые за счет перераспределения коллагеновых и эластических волокон являются труднодоступными для большинства топических средств.

Таким образом, селективная лазеротерапия в методе фракционного фототермолиза и фармафорез биологического препарата на основе плаценты имеют все теоретические предпосылки для включения в терапевтический комплекс лечения данной категории пациентов, что и послужило обоснованием для проведения данного исследования. А все вышеизложенное определило цель и задачи настоящего исследования.

Цель исследования:

Разработать и дать научное обоснование целесообразности комбинированного применения селективной лазеротерапии и фармафореза биологического препарата на основе плаценты в лечении пациентов с атрофическими рубцами в зависимости от механизмов развития и с учетом стадии формирования патологических очагов.

Задачи исследования:

1. Определить основные предикторы и механизмы развития атрофических рубцов и на основании полученных данных предложить классификацию данной патологии.

2. Провести сравнительный анализ влияния комбинированного применения селективной лазеротерапии и фармафореза биологического препарата на основе плаценты на клинические симптомы атрофических рубцов по данным дерматологического индекса шкалы симптомов с учетом динамики основных клинико-морфологических характеристик кожи.

3. Изучить особенности эпидермально-дермальной структуры атрофической рубцовой ткани в процессе лечения с помощью селек-

тивной лазеротерапии и фармафореза препарата плаценты по данным высокочастотного ультразвукового сканирования.

4. В сравнительном аспекте исследовать влияние комбинированной фармако-физиотерапевтической методики и ее составляющих на активные и пассивные механизмы гемодинамики в микроциркуляторном русле у пациентов с атрофическими рубцами с помощью лазерной доплеровской флоуметрии.

5. Определить терапевтическую эффективность комбинированного применения селективной лазеротерапии и фармафореза биологического препарата на основе плаценты у пациентов с атрофическими рубцовыми деформациями с учетом индекса GSS и качества жизни.

Научная новизна

Впервые в работе дано научное обоснование целесообразности применения комбинированной физиотерапевтической технологии, включающей высокоинтенсивную селективную лазерную терапию и фармафорез биологического препарата на основе плаценты у пациентов с атрофическими рубцами различного происхождения и различной давности заболевания. Показана высокая эффективность разработанного метода: значения индекса GSS составили при гормонально зависимых атрофических рубцах 92,3% и при посттравматических – 75,0%, в то время как при применении составляющих метода значения индекса составили 33,3/53,9% и 45,5/28,6% соответственно.

Впервые было установлено, что комбинированный фармако-физиотерапевтический комплекс у пациентов с патологическими рубцами с преобладанием атрофических изменений в дермально-гиподермальных слоях кожи обеспечивает быстрый и стойкий эффект в отношении всех клинических симптомов вне зависимости от патогенеза формирования рубцовой деформации и длительности существования. При этом фармафорез плацентарного препарата наиболее эффективен в виде монотерапии у пациентов с гормонально зависимыми атрофическими рубцами.

Впервые результатами исследования доказано, что такой высокий терапевтический эффект комбинированного фармако-физиотерапевтического метода во многом определяется его положительным влиянием на морфологическую структуру рубцовой деформации за счет улучшения трофики тканей и репаративных процессов, что подтверждается нормализацией архитектоники и увеличением толщины эпидермиса, дермы и соединительной ткани по данным высокочастотного ультразвукового сканирования.

Впервые выявлено положительное влияние разработанного комбинированного метода на активные и пассивные механизмы микроциркуляции. Доказано, что комбинированная технология в большей степени, чем применение моносоставляющих, способствует коррекции исходных нарушений гемодинамики в очагах поражения, что подтверждалось улучшением показателей активного кровотока (ALF/СКО, АНФ/СКО, АСФ/СКО) в среднем на 34% и пассивного кровотока (ALF/СКОх100%, АНФ/СКОх100%, АСФ/СКОх100%) в среднем на 37%.

Результатами исследования продемонстрировано выраженное положительное влияние комбинированного применения селективной лазеротерапии и фармафореза препарата плаценты на психоэмоциональный статус и качество жизни пациентов с атрофическими рубцами, что подтверждалось более значимой редукцией индекса ДИКЖ при гормонально зависимых рубцах на 76,5%, при посттравматических рубцах – на 77,7%, по сравнению с применением моносоставляющих метода – 31,8/51,8% и 51,3/ 26,7% соответственно.

Теоретическая и практическая значимость

Ценность данной работы заключается в том, что практическому здравоохранению предложен новый высокоэффективный комбинированный фармако-физиотерапевтический метод терапии пациентов с атрофическими рубцами различной этиологии, основанный на применении высокоинтенсивной селективной лазеротерапии и фармафореза биологического препарата на основе плаценты, который позволяет добиться более значимого клинического эффекта в более ранние сроки. Разработанный метод неинвазивен, достаточно прост в осуществлении, что позволяет рекомендовать его для широкого применения в различных лечебно-профилактических учреждениях дерматологического, косметологического и физиотерапевтического профиля.

В работе раскрыты механизмы действия селективной лазеротерапии и фармафореза плацентарного препарата при атрофических рубцах, которые основываются на воздействии на основные механизмы формирования.

Результаты диссертационной работы применяются в образовательном процессе на кафедре восстановительной медицины, спортивной медицины, курортологии и физиотерапии с курсом сестринского дела Института последипломного профессионального образования ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, кафедре медицинской реабилитации, спортивной медицины, лечебной физкультуры,

курортологии и физиотерапии с курсами акушерства и гинекологии, офтальмологии, педиатрии, сестринского дела и кафедре дерматовенерологии и косметологии Федерального государственного бюджетного учреждения дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации.

Методология и методы диссертационного исследования.

В ходе диссертационного исследования были применены общенаучные теоретические методы, такие как анализ, синтез, индукция, сравнение. В работе использован широкий спектр методов исследования: клиническо-анамнестический, лазерная доплеровская флуометрия, ультразвуковое сканирование, дерматоскопия с последующим фотографированием. При обработке полученных результатов использовались методы стандартного статистического анализа.

Положения, выносимые на защиту

1. Комбинированное применение высокоинтенсивной селективной лазеротерапии в методе фракционного фототермолиза и фармафореза биологического препарата на основе плаценты у пациентов с атрофическими рубцами различной этиологии вызывает выраженное улучшение трофики тканей, что сопровождается регрессом основных клинических симптомов и улучшением ультраструктурной картины рубцовоизмененной ткани и подтверждается данными высокочастотного ультразвукового дермасканирования и динамикой дерматологического индекса шкалы симптомов.

2. Ведущее значение в формировании высокого клинического эффекта применения комбинированного фармако-физиотерапевтического метода имеет коррекция исходных микроциркуляторных нарушений, затрагивающих как активные механизмы гемодинамики, так и пассивные преимущественно на уровне артериол и капиллярной сети.

3. Комбинированное применение высокоинтенсивной селективной лазеротерапии и фармафореза биологического препарата на основе плаценты у пациентов с атрофическими рубцами различной этиологии в значительной степени способствует повышению их качества жизни.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов подтверждена достаточным числом обследованных пациентов с рубцовыми деформациями в динамике, с использованием современных инструментальных и лабораторных методов исследования, применением апробированного научно-методического подхода, обеспечивающего представительность и достоверность данных, корректность методик исследования и проведённых расчётов, а также аналитическими (статистическими) методами описания полученных результатов и последующей статистической обработкой полученных данных.

Полученные в ходе работы результаты не только согласуются с данными других авторов, но и отвечают современным представлениям о данной проблеме.

Апробация диссертации проведена 14.04.2016, протокол №11-2 на заседании кафедры восстановительной медицины, спортивной медицины, курортологии и физиотерапии Института последипломного профессионального образования ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России.

Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на:

- VII Международном форуме дерматовенерологов и косметологов, Москва – 2014;
- V Московском форуме «Дерматовенерология и косметология: синтез науки и практики», Москва – 2014;
- VIII Международном форуме дерматовенерологов и косметологов, Москва – 2015;
- VI Московском форуме «Дерматовенерология и косметология: синтез науки и практики», Москва – 2015;
- IX Международном форуме дерматовенерологов и косметологов «Перспективы дерматовенерологии и косметологии XXI века – приоритет эффективности и персонализированной медицины», Москва – 2016.

Личный вклад автора

Автором самостоятельно подготовлен обзор современной научной литературы, сопоставлены и проанализированы данные отечественных и зарубежных источников в свете основных направлений диссертационного исследования. Автором самостоятельно был проведен набор пациентов, проанализированы клинико-anamnestические данные, которые позволили сформулировать и предложить новую классификацию

атрофических рубцов с учетом предикторов формирования рубцовой деформации. Также самостоятельно был разработан дизайн исследования и в зависимости от планируемого лечения сформированы группы пациентов с адекватным контролем с использованием клинических и специальных методов исследования. Автором проводились процедуры, включая селективную лазеротерапию и фармафорез. Проведен анализ полученных результатов клинических и специальных методов обследования, включая лазерную доплеровскую флуометрию и ультразвуковое сканирование. Выполнена статистическая обработка полученного цифрового материала с применением пакета программ для медицинских исследований. Сформулированы выводы и практические рекомендации по применению разработанных методов. По совокупности проделанной работы доля личного участия в исследовании составила 90%, в обобщении и анализе полученных результатов – 100%.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ, 4 из которых в журналах, рекомендованных ВАК.

Структура и объем диссертации. Работа изложена на 156 страницах машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы», 2 глав результатов собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Диссертация иллюстрирована 14 таблицами, 33 рисунками. Список литературы включает 223 источника (56 отечественных и 167 зарубежных).

Материал и методы исследования

Работа проводилась в два этапа. На первом анализировались карты 180 пациентов, обратившихся на прием с целью коррекции атрофических рубцов, для выявления предикторов, сопутствующей соматической патологии и особенностей клинической картины, что позволило создать новую клиническую классификацию АР.

На втором этапе под нашим наблюдением находилось 78 пациентов. Среди пациентов преобладали женщины – 61,5%, мужчин соответственно было 38,5%. Средний возраст пациентов составил $32,4 \pm 3,5$ года, при этом большинство пациентов находилось в возрасте от 25 до 40 лет – 87,2%. Основные клинические разновидности у находившихся под наблюдением пациентов были следующие:

- в виде «сколотого льда» – у 32 пациентов (41,0%);
- блюдцеобразные – у 14 пациентов (17,9%);
- втянутые – у 6 пациентов (7,7%);
- широкие (линейные в виде вытянутых тяжей продольно оси тела (стрии) – у 26 пациентов (33,3%).

Локализация процесса при элементах постакне была преимущественно на лице, при гормонозависимых рубцах (метаболический синдром, ожирение, беременность) – преимущественно на животе и груди, при приеме стероидных гормонов с целью набора массы тела – на задней поверхности плеч (в области трицепса), боковой поверхности бедер. Поствоспалительные AP (эволюция элементов сыпи при различных дерматозах) преимущественно локализовались на поверхности голеней. При различной локализации отмечалось варьирование формы и размеров атрофии.

В работе использовались клинические методы исследования: расчет индекса ДИШС (дерматологический индекс шкалы симптомов) с учетом данных дерматоскопии, индекса GSS (глобальная терапевтическая эффективность) – количество пациентов с достигнутым клиническим эффектом, индекса ДИЮК (дерматологический индекс качества жизни). Редукция индексов ДИШС и ДИЮК определяла эффективность терапии, которая была оценена следующим образом:

- значительное улучшение – снижение индекса более чем на 80%;
- улучшение – снижение индекса на 79–50%;
- незначительное улучшение – снижение индексов на 49–30%;
- без эффекта – снижение индекса менее чем на 29%;
- ухудшение – сохранение отрицательной динамики или дальнейшее прогрессирование процесса.

Специальные методы исследования, использованные в работе:

– ультразвуковое сканирование с помощью датчиков с частотой 22 и 75МГц от цифрового аппарата Skinscanner DUB (Taberna pro medicum GmbH, Германия) с изучением размера, объема и показателя акустической плотности;

– лазерная доплеровская флуометрия (аппарат «ЛАКК-01», НПП «ЛАЗМА», Россия);

– фотографирование пациентов до и после (12 месяцев) с помощью камеры Canon Power Shot G5 с использованием стандартной пленки 35 мм и объектива с фокусным расстоянием около 40-50 см.

Критерии включения в исследование: возраст пациентов от 16 до 60 лет, атрофические рубцы различной этиологии и локализации, отсутствие противопоказаний для лазеро- и электротерапии, согласие на участие в исследовании (добровольное информированное согласие), выполнение назначений врача (высокая комплаентность).

Критерии невключения в исследование: противопоказания для проведения лазеротерапии и электролечения; другие виды рубцов; аллергическая реакция на препараты на основе экстракта плаценты; сопутствующие заболевания или состояния, которые, по мнению исследователя, затрудняют интерпретацию результатов лечения или приводят к невозможности проведения процедур в рамках настоящей

го клинического исследования; ВИЧ-инфекция; беременность и лактация; злокачественные новообразования; психические заболевания (психоз, бред, галлюцинации); низкая комплаентность; пациенты с указаниями в анамнезе на наркотическую зависимость или постоянное потребление алкоголя.

Методы лечения

В зависимости от терапевтического комплекса коррекции АР были сформированы 3 группы, сопоставимые по всем клиническим и анамнестическим параметрам (для достоверности полученных результатов). 1-я группа (n=25), которым проводилось комбинированное лечение, включающее селективную лазерную терапию (ВСЛ) и фармафорез препарата на основе экстракта плаценты, 2-я группа (n=28), которым проводилась селективная лазерная терапия, 3-я группа (n=25), получавшая фармафорез плацентарного препарата. Внутри групп пациенты были распределены на подгруппы: А - гормонально зависимые АР, В – посттравматические АР.

Для проведения процедур ВСЛ в 1-й и 2-й группах использовали лазерный аппарат Fraxel SR (Reliant Technologies, Inc., США, регистрационное удостоверение ФС № 2006/1506) с эмиссией на 1550 нм в постоянном режиме излучения с энергией 25-50 мДж, с лучом около 100 микрон, время воздействия ЛИ на один микроучасток обрабатываемой поверхности соответствовал длительности в 1,5-5 миллисекунды, что позволяет осуществлять до 250 микротермальных зон (МТЗ) на 1 см².

В 1-й и 3-й группах пациентам проводили фармафорез с препаратом, полученным на основе гидролизата плаценты человека, – Лаенек. В состав препарата входят: клеточные факторы роста: EGF, HGF, TGF- β , FGF, IGF-1, NGF; интерлейкины (IL-1-6, 8, 12); 18 аминокислот; низкомолекулярные пептиды; около 100 ферментов (включая ферменты антиоксидантной защиты); витамины С, Е, D, В₁, В₂, РР; свыше 40 минералов (в том числе сера, цинк, кобальт и фосфор). Воздействие осуществляли от аппарата для электродного трансдермального введения лекарственных веществ Fanna T.E.B. – Trans Epidermal Barrier Physio (Fanna T.E.B. Medical, Россия, регистрационное удостоверение № ФС32012/12945 от 25.09.2012). Данный аппарат генерирует переменное электрическое поле, модулированное по частоте и амплитуде и/или их комбинации. Такое воздействие на кожу значительно повышает проницаемость эпидермального слоя за счет открытия ионных каналов клеток, что способствует проникновению большего количества

препарата в более глубокие слои кожи. Длительность воздействия – 5-15 минут, в зависимости от площади патологической рубцовой ткани. Курс состоял из 10 процедур, проводимых через день. У пациентов 1-й группы фармафорез ЭП проводился через 1-2 дня после процедур ВСЛ. Курсы повторяли после каждого сеанса селективной лазеротерапии.

Анализ и обработка статистических данных выполнялись с программным обеспечением STATISTICA 6.0 и BMDP для IBMPC. Для обработки фактического материала применялись общепринятые статистические методы: рассчитывались среднее арифметическое (\bar{X}), квадратическое отклонение (σ), коэффициент вариации (V), достоверность различий (t-критерий Стьюдента), проводился корреляционный анализ.

Результаты исследований и их обсуждение

1-й этап исследования

В результате анализа 180 амбулаторных карт из триггерных факторов были выявлены следующие патологии: после вульгарных акне тяжелой степени тяжести – 51 пациент – 28,3%; беременность и период лактации – 29 пациентов – 16,1%; метаболический синдром – 22 пациента – 12,2%; ожирение (во всей группе, в том числе среди пациентов с метаболическим синдромом и набором избыточной массы тела во время беременности и периода лактации, при этом только 8 пациентов – 4,4% – отмечали развитие АР, связанное с увеличением массы тела) – 42 пациента – 23,3%; посттравматические (операционные разрезы, механические травмы) – 17 пациентов – 9,4%; прием стероидных препаратов с целью набора массы тела – 15 пациентов – 8,3%; поствоспалительные (разрешение кожных заболеваний) – 17 пациентов – 9,4%; системные ГКС (прием по поводу различных заболеваний) – 19 пациентов – 10,6%; применение топических ГКС – 2 пациента – 1,1%.

Таким образом, по данным обращаемости в косметологические учреждения, основными триггерными факторами при развитии атрофических рубцов можно считать поствоспалительный процесс, в том числе симптомокомплекс постакне, беременность и период лактации и метаболический синдром.

Возникновение поствоспалительных рубцов отмечалось после разрешения следующих дерматозов: глубокие пиодермии – 11 пациентов – 64,7% от числа пациентов с поствоспалительными процессами,

ограниченная склеродермия – 2 пациента – 11,1% от числа пациентов с поствоспалительными процессами, дискоидная красная волчанка – 2 пациента – 11,1% от числа пациентов с поствоспалительными процессами, васкулит – 2 пациента – 11,1% от числа пациентов с поствоспалительными процессами.

Таким образом, основными группами триггеров являются либо гормонозависимые факторы, либо травматизация (нарушение целостности) кожи, в том числе разрешение воспалительных элементов с определенными клиническими характеристиками патологического кожного процесса. Эти моменты и легли в основу классификации.

Вопросы отягощенной наследственности при образовании рубцовых деформаций до сих пор остаются дискутируемыми. В нашем исследовании из 51 пациента с постакне наследственность была отягощена у 70,6%. Отягощенная наследственность при стриях (беременность и период лактации) отмечалась в меньшем проценте случаев и составила 51,7%. Эти данные позволяют предположить существование определенной наследственной предрасположенности к развитию атрофических рубцов. И в большей степени данный факт влияет на профилактические мероприятия, нежели на саму эстетическую коррекцию.

2-й этап исследования

В исходном состоянии индекс ДИШС в 1А-подгруппе составил 17,8 балла [Q1=15,9; Q3=19,7], в 1В-подгруппе – 16,9 балла [Q1=15,9; Q3=17,9]. После комбинированного метода снижение суммарного значения индекса ДИШС в 1А-подгруппе составило 78,1% – 3,9 [Q1=2,6; Q3=5,2] балла ($p<0,01$), в 1В-подгруппе – 81,7% – 3,1 [Q1=2,3; Q3=3,9] балла ($p<0,01$). В исходном состоянии индекс ДИШС во 2А-подгруппе составил 16,9 балла [Q1=15,8; Q3=18,0], во 2-В подгруппе – 17,3 балла [Q1=16,5; Q3=1 1,1]. После лазеротерапии снижение суммарного значения индекса ДИШС во 2А-подгруппе составило 22,5% – 13,1 [Q1=12,6; Q3=13,6] балла ($p<0,01$), во 2В-подгруппе – 63,0% – 6,4 [Q1=5,3; Q3=7,5] балла ($p<0,01$). В исходном состоянии индекс ДИШС в 3А-подгруппе составил 17,2 балла [Q1=16,2; Q3=18,2], в 3-В подгруппе – 16,6 балла [Q1=15,9; Q3=17,3]. После применения фармафореза препарата плаценты снижение суммарного значения индекса ДИШС достоверно значимое отмечалось в 3А-подгруппе и составило 63,4% – 6,3 [Q1=5,7; Q3=6,9] балла ($p<0,01$), в 3В-подгруппе динамика была незначительной, но достоверно – 25,3% – 12,4 [Q1=11,3; Q3= 13,5] балла ($p<0,01$).

Таким образом, в 1-й группе, пациентам которой проводилось комбинированное лечение, включающее селективную лазеротерапию и

фармафорез препарата экстракта плаценты, отмечалась более выраженная, чем при применении составляющих методики, эффективность, которая не зависела от типа рубцовой деформации. Во 2-й группе после применения ВСЛ эффективность была выражена в значительно меньшей степени, а наиболее значимые результаты были получены у пациентов с посттравматическими атрофическими рубцами (2В-подгруппа). В 3-й группе после курса процедур фармафореза препарата экстракта плаценты наблюдалась положительная динамика, в большей степени выраженная при гормонально зависимых рубцах (3А-подгруппа).

Оценка эффективности включала исследование индекса качества жизни пациентов, поскольку данный аспект терапевтических мероприятий особенно важен у пациентов с рубцовыми деформациями, являющимися прежде всего косметическим дефектом, а значит, и эстетической проблемой. При обращении в клинику все пациенты испытывали определенные проблемы в личной жизни, в выборе одежды, повседневном функционировании, то есть их качество жизни было значительно снижено. Как правило, пациенты стеснялись своего внешнего вида из-за косметической непривлекательности рубцов, во многом ограничивая себя.

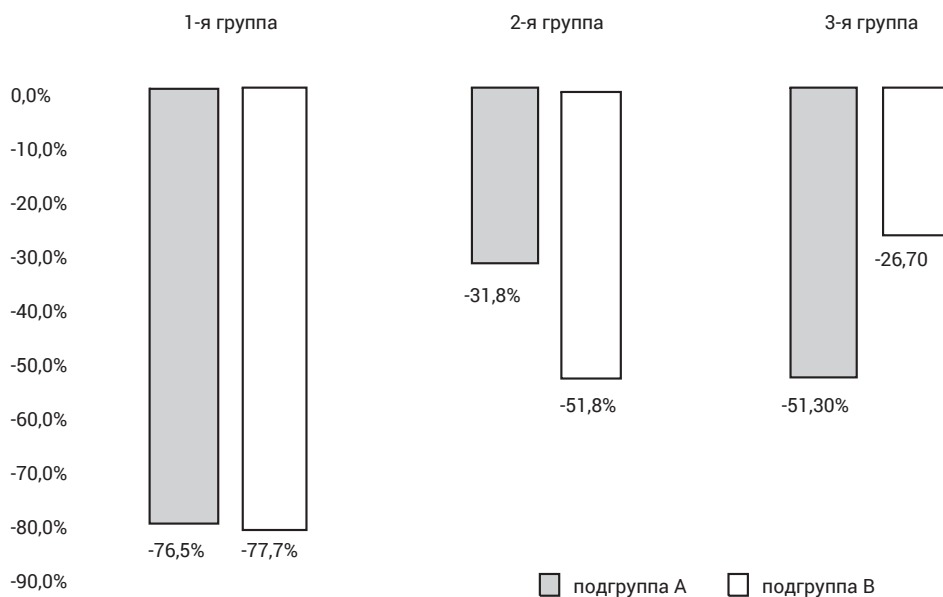


Рис. 1. Динамика ДИКЖ у пациентов с атрофическими рубцами различного генеза под влиянием комбинированной методики и ее составляющих

После комбинированного метода положительная динамика не зависела ни от типа АР, ни от длительности его существования. ВСЛ в большей степени способствовал клиническому улучшению, а значит, и повышению качества жизни у пациентов с посттравматическими рубцовыми деформациями. Фармафорез препарата экстракта плаценты в большей степени был эффективен в отношении гормонально зависимых рубцов и именно у этой категории пациентов способствовал повышению качества жизни (рис.1).

Так, в 1А- и 1В-подгруппе индекс ДИКЖ улучшился на 76,5 и 77,7%, в группах сравнения достоверная динамика была лишь во 2В-подгруппе (51,8%) и в 3А-подгруппе (51,3%).

При атрофических рубцах из-за истончения эпидермально-дермальных и гиподермальных слоев наблюдается обеднение сосудистой сети и различные нарушения гемодинамики в МЦ. Первичность или вторичность данных нарушений является дискуссионным вопросом. Однако можно предположить, что при формировании гормонально зависимых АР данные механизмы являются первичными, что обусловлено известным влиянием стероидных препаратов на сосудистый компонент, что приводит к спастическим на уровне артериолярного звена МЦ и застойным явлениям на уровне капиллярной сети. В посттравматических АР нарушения микроциркуляции носят, по-видимому, вторичный характер и, в свою очередь, обусловлены истончением слоев кожи. Однако в обоих случаях коррекция нарушений гемодинамики на уровне МЦ является ведущим компонентом терапевтических мероприятий, обуславливающих высокий клинический эффект.

Исследование МЦ в очагах АР в исходе помимо обеднения сосудистой сети показало, что присутствуют изменения спастического характера с явлениями повышенного тонуса (гипертонуса) в приносящих сосудах артериолярного звена микроциркуляторного русла (ALF/СКОх100%), усилением давления в выходящих сосудах МЦ (венулы) (АНФ/СКОх100%) и застойными явлениями в базальном кровотоке (уровень капилляров) (ACF/СКОх100%), что, по сути, свидетельствует о нарушениях в активных и пассивных механизмах МЦ. Также были исследованы показатели в отношении к показателям базального кровотока (ALF/Мх100%, АНФ/Мх100%, АCF/Мх100%).

После комбинированного метода коррекции АР вне зависимости от вида рубца наблюдалось достоверно значимое улучшение показателей ЛДФ в отношении активных и пассивных механизмов гемодинамики на уровне различных отделов МЦ. Показатель МЦ по отношению к базальному кровотоку АCF/СКО повысился на 36,7%. Общий показатель, отражающий веноулярный кровоток АНФ/СКО, уменьшился на 30,9%. Показатели пассивных механизмов в различных отделах МЦ также имели достоверно значимое улучшение: ALF/Мх100% повысился на 52%, АНФ/

Mx100% усилился на 41%, а ACF/Mx100% – на 21%. Данные улучшения показателей МЦ приводили к усилению интегрального показателя – индекса эффективности микроциркуляции (ИЭМ) на 31%.

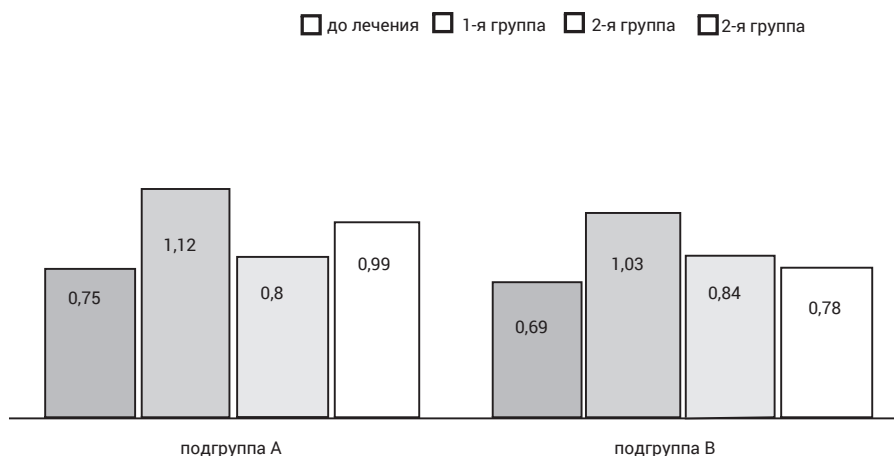


Рис. 2. Сравнительные данные динамики показателя ИЭМ (норма $1,19 \pm 0,05$ перф. ед.) у пациентов с атрофическими рубцами после коррекции с применением комбинированного метода и его составляющих

После применения селективной лазеротерапии у пациентов с гормонально зависимыми АР (2А-подгруппа) отмечалась лишь тенденция к улучшению, однако большинство показателей ЛДФ достоверно значимо не изменились. У пациентов с посттравматическими АР (2В-подгруппа) происходила более значимая динамика, однако она была не столь выражена, как в 1В-подгруппе. После применения фармафореза препарата на основе экстракта плаценты у пациентов с гормонально зависимыми АР (3А-подгруппа) отмечалось достоверно значимое улучшение показателей ЛДФ, в то время как при посттравматических рубцах (3В-подгруппа) достоверных изменений не отмечалось. Показатель ИЭМ наиболее наглядно отражает все положительные изменения в гемодинамике МЦ (рис. 2).

Результаты ультразвукового сканирования интерпретировались в соответствие с Ванкуверовской шкалой. До эстетической коррекции отмечалось равномерное распределение эхо-сигналов в дерме, дифференциация на слои отсутствовала, повышение эхогенности дермы (соединительная ткань). В глубоких отделах дермы имелся гиперэхогенный тяж, контур поверхности эпидермиса визуализировался как неровный, местами прерывистый. Отграничение эпидермиса от дермы было достаточно четкое. Распределение эхо-сигналов в дерме неравномерное, дифференциация на слои отсутствовала.

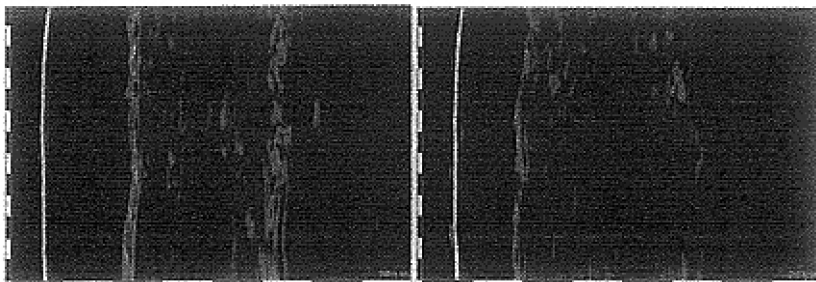


Рис. 3. Пример сканограмм атрофического рубца (гормонально зависимого происхождения, 1А-подгруппа) до и после комбинированного применения селективной лазеротерапии и фармафореза препарата на основе экстракта плаценты

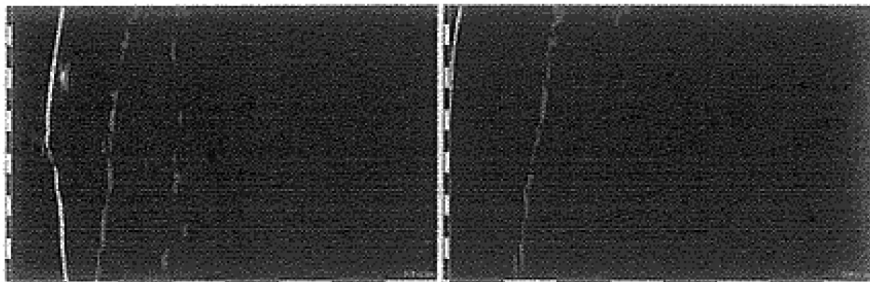


Рис. 4. Пример сканограмм атрофического рубца (посттравматического происхождения, 1В-подгруппа) до и после комбинированного применения селективной лазеротерапии и фармафореза препарата на основе экстракта плаценты

После комбинированного метода коррекции рубцов наблюдалось значительное снижение акустической плотности рубцовой ткани. Толщина дермы увеличивалась, контур поверхности эпидермиса становился достаточно ровным, отграничение эпидермиса от дермы было четкое. Распределение эхо-сигналов в дерме равномерное, дифференциация на слои отсутствовала. Отмечалось снижение эхогенности дермы (12→8), что может свидетельствовать о частичном рассасывании рубца. Отграничение дермы от ПЖК было достаточно четкое (рис. 3, 4).

Данные УЗ-сканирования очагов атрофических рубцовых деформаций до и после применения комбинированного метода, включающего ВСЛ и фармафорез ЭП

	Толщина	мкм	Акустическая плотность	дж/м ³
	до	после	до	после
Эпидермис (1А-подгруппа)	58,6±4,3	67,1±1,4*	152,8±4,5	53,3±5,6**
Дерма (1А-подгруппа)	3230,5±15,6	3720,4±18,2*	12,4±0,8	8,5±0,7**
Эпидермис (1В-подгруппа)	57,3±3,8	64,9±1,5*	149,9±3,7	55,4±4,2**
Дерма (1В-подгруппа)	3198,8±14,8	3688,4±21,3*	13,1±0,6	8,8±0,6**

Примечание: Р – сравнение с исходом по критерию Стьюдента *р < 0,01, и по критерию Фишера ** р < 0,05

В соответствие с Ванкуверовской шкалой у всех пациентов 1-й группы результат был расценен как «отличный»: снижение акустической плотности рубцовой ткани на 75% и более. У пациентов 2А-подгруппы результат был расценен как «удовлетворительный» – снижение акустической плотности на 25-50%. У пациентов 2В-подгруппы результат был расценен как «хороший», снижение акустической плотности на 50–75%. У пациентов 3А-подгруппы результат был расценен как «хороший», снижение акустической плотности на 50-75%. У пациентов 3-й группы с посттравматическими АР отмечалась лишь тенденция к улучшению ультрасонографической картины, однако изменения не были достоверно значимыми.

В соответствие с данными клинических и специальных методов исследования рассчитывался индекс глобальной терапевтической эффективности GSS, который отражает количество пациентов (в процентном соотношении) с достигнутым значимым клиническим эффектом. Тенденция в отношении положительных результатов отмечалась у всех пациентов 1-й группы, при этом GSS в 1А-подгруппе составил 92,3%, в 1В-подгруппе – 75,0%, в 3А-подгруппе – 33,3%, во 2В-подгруппе – 53,9%, в 3А-подгруппе – 45,5%, в 3В-подгруппе – 28,6%.

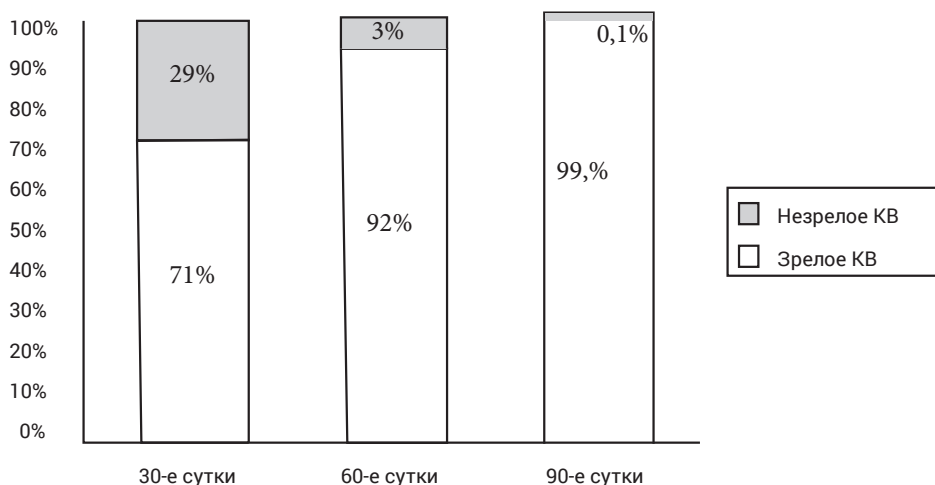


Рис. 5. Сравнительные данные индекса GSS в % (количество пациентов, достигших положительного клинического эффекта) после применения методов эстетической коррекции различных видов атрофических рубцов

Выводы

1. Основными предикторами развития атрофических рубцов являются гормональные факторы, среди которых наиболее часто встречаются эндокринная патология (26,8%) и метаболический синдром (12,2%), а также развитие на фоне беременности и в период лактации (16,1%). Посттравматические рубцы наиболее часто развиваются после разрешения воспалительных элементов сыпи при различных дерматозах, при этом на долю постакне приходится 28,3%. Полученные данные с учетом триггерных факторов и особенностей клинической картины позволили предложить новую классификацию атрофических рубцов.

2. Комбинированное применение селективной лазерной терапии в методе фракционного фототермолиза и фармафореза биологического препарата на основе плаценты у пациентов с гормонально зависимыми и посттравматическими атрофическими рубцами вызывает более выраженный эффект, что подтверждается улучшением клинической картины и сопровождается редукцией индекса шкалы симптомов ДИШС на 78,1 и 81,7%, по сравнению с селективной лазеротерапией – 22,5 и 63,0% и фармафорезом экстракта плаценты – 63,4 и 25,3% соответственно.

3. Использование комбинированного метода в коррекции атрофических рубцов различной этиологии способствует восстановлению эпидермально-дермальных и гиподермальных структур кожи, что со-

проводится увеличением толщины эпидермиса в 1,4 раза, дермы – в 1,7 раза, гиподермы – в 1,6 раза и увеличением акустической плотности тканей в 1,8 раза и соответствует улучшению ультразвуковой картины на 75% по Ванкуверовской шкале.

4. Разработанный комбинированный фармако-физиотерапевтический метод в значительно большей степени, чем селективная лазерная терапия и фармафорез экстракта плаценты, вызывает устранение гемодинамических нарушений в базальном кровотоке, о чем свидетельствует снижение гипертонаса артериоларных сосудов (ALF/Mx100%), уменьшение застоя в веноулярном отделе микроциркуляции (AHF/Mx100%) и усиление капиллярного кровотока (ACF/Mx100%).

5. Высокая терапевтическая эффективность комбинированного фармако-физиотерапевтического метода у пациентов с атрофическими гормонально зависимыми (92,3%) и посттравматическими (75,0%) рубцами подтверждается выраженным положительным влиянием метода на качество жизни, что подтверждается улучшением индекса ДИКЖ на 76,5 и 77,7%.

Практические рекомендации

1. Разработанный комбинированный метод, включающий использование высокоинтенсивной селективной лазеротерапии в методе фракционного фототермолиза и фармафорез препарата на основе экстракта плаценты показан в качестве метода выбора у пациентов с атрофическими рубцами различного происхождения и вне зависимости от давности патологического процесса.

2. Для проведения высокоинтенсивной селективной лазеротерапии в методе фракционного фототермолиза может быть использован лазер с длиной волны 1550 нм, энергия излучения 25-50 мДж. Облучение проводится посредством серии параллельных (6–12), не пересекающихся пассивов, при этом повторные пассивы проводятся перпендикулярно предыдущим. При проведении комбинированной методики в интервале между процедурами селективной лазеротерапии проводится фармафорез с препаратом на основе экстракта плаценты (Ланенек). Индивидуально для каждого пациента выбирается программа физиовоздействия с учетом глубины и длительности сеанса (5-15 минут). На курс – 10 процедур, проводимых через день.

3. Фармафорез с препаратом экстракта плаценты показан пациентам с гормонально зависимыми атрофическими рубцами по вышеописанной методике.

4. Противопоказаниями для применения разработанного комбинированного метода являются общие противопоказания для проведения лазерной терапии, терапии с использованием электро-магнитных физиофакторов и индивидуальная непереносимость биологических препаратов на основе экстракта плаценты.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Стенько А.Г., Щукина Е.В., Шматова А.А., Шугинина О.И., Жукова О.В., Течиева С.Г. Консервативное лечение пациентов с рубцовыми изменениями кожи методом электродного фармафореза // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2014. – № 1. – С. 88-94.

2. Круглова Л.С., Течиева С.Г., Стенько А.Г., Шматова А.А. Современные методы коррекции патологических рубцовых деформаций. Инъекционные методы в косметологии. – 2014. – № 4. – С. 3-18.

3. Круглова Л.С., Течиева С.Г., Стенько А.Г., Шматова А.А. Современный взгляд на инновационные методы терапии патологических рубцовых деформаций. Клиническая дерматология и венерология. – 2014. – № 5. – С. 105-117.

4. Стенько А.Г., Течиева С.Г., Круглова Л.С., Шматова А.А., Индилова Н.И. Методика контурной инъекционной пластики с предварительной субцизией в коррекции атрофических рубцовых изменений. Инъекционные методы в косметологии. – 2014. – № 4. – С. 30-38.

5. Стенько А.Г., Течиева С.Г., Круглова Л.С., Шматова А.А., Индилова Н.И. Комбинированный метод фракционного фототермолиза и биоревитализации в коррекции рубцовых изменений кожи. Инъекционные методы в косметологии. – 2014. – № 4. – С. 50-55.

6. Стенько А.Г., Круглова Л.С., Шматова А.А., Течиева С.Г. Консервативное лечение формирующихся рубцов: обзор современных технологий. Вестник эстетической медицины. – 2014. – Т. 13. № 2. – С. 42-50.

7. Стенько А.Г., Шматова А.А., Течиева С.Г., Гилельс А.А., Щукина Е.В. Применение плацентарного препарата Лаеннек в комплексной терапии рубцовых изменений кожи // Эстетическая медицина. – 2014. – № 3. – С. 475-479.

8. Стенько А.Г., Шматова А.А., Щукина Е.В., Шугинина О.И., Жукова О.В., Течиева С.Г. Клинический опыт применения электродного фармафореза в лечении и профилактике рубцовых поражений кожи. // Клиническая дерматология и венерология. – 2014. – № 1. – С. 112-119.

9. Круглова Л.С., Стенько А.Г., Шматова А.А., Течиева С.Г. Лекарственный электрофорез в лечении рубцов: классика и инновация // Kosmetik international. – 2014. – № 2. – С. 38-46.

10. Стенько А.Г., Течиева С.Г., Шматова А.А., Каримова И.М. Оптимизация регенераторных процессов с помощью препарата Лаеннек на основе гидролизата плаценты. Инъекционные методы в косметологии. – 2015. – № 2. – С. 48-53.

11. Течиева С.Г., Стенько А.Г., Грищенко С.В. Оценка эффективности применения фореа экстракта плаценты и лазеротерапии при атрофических рубцовых деформациях // Физиотерапевт. – 2016. – № 3. – С. 12-16.

А. А. КОНИЕВА

**Влияние экзогенных мезенхимальных
стволовых клеток плаценты
человека на динамику некоторых
патологических процессов ЦНС
в эксперименте**

03.03.04 – Клеточная биология, цитология, гистология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва 2010

Работа выполнена в ГОУ ВПО «Российский государственный медицинский университет» Росздрава

Научный руководитель:

В.Н. Ярыгин, академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Т.К. Дубовая, доктор медицинских наук, профессор

С.А. Гусев, доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация: ГОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет» Росздрава

Защита состоялась в 2010 г. на заседании диссертационного совета Д 208.072.04 при ГОУ ВПО «Российский государственный медицинский университет» Росздрава.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке РГМУ по адресу: 117997 г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.

Общая характеристика работы

Актуальность темы. Клеточная терапия в настоящее время рассматривается как перспективный и многообещающий метод лечения тяжелых заболеваний. Среди них важное место занимают цереброваскулярные и травматические поражения ЦНС, создающие острую медико-социальную проблему, наносящую огромный экономический ущерб обществу. Инсульт, как наиболее частая форма острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК), ежегодно в мире поражает от 5,6 до 6,6 млн человек. В течение первого года смертность от инсульта составляет около 50% заболевших. Инсульт является основной причиной инвалидизации больных, т.к. у 80% выживших имеются ограничения трудоспособности в связи с сохраняющимися двигательными нарушениями. Более того, за последнее десятилетие наметилась тенденция к «омоложению» инсульта. Так, в последние годы не менее 20% ОНМК диагностируется у лиц трудоспособного возраста. Это делает рассматриваемую патологию общественно значимой.

Травматическая болезнь спинного мозга (ТБСМ) приобрела чрезвычайную актуальность в связи с ростом технического прогресса, что привело к резкому увеличению частоты травматических поражений позвоночника и спинного мозга. По данным ВОЗ, число больных с поражением спинного мозга составляет около 30 человек на 100 000 населения. В России численность больных с последствиями ТБСМ составляет порядка 8 тысяч человек. При этом зачастую пострадавшими являются социально активные, работоспособные люди. В подавляющем большинстве случаев последствием тяжелых повреждений спинного мозга является инвалидизация пациентов, что ведет за собой стойкую утрату трудоспособности и, как следствие, значительные социальные и экономические потери.

Существующие на сегодняшний день протоколы нейрохирургической коррекции и медикаментозной терапии цереброваскулярных заболеваний и травматических повреждений не способны обеспечить полное восстановление структуры и функции ЦНС и направлены лишь на предотвращение гибели нейронов, окружающих очаг поражения, развивающейся вследствие запуска каскада патобиохимических реакций. Многочисленные экспериментальные исследования возможностей клеточной терапии в лечении данных заболеваний внушают большие надежды. В связи с этим использование возможностей регенеративной медицины и, в частности, клеточной терапии как методов, стимулирующих структурно-функциональное восстановление ЦНС, является чрезвычайно актуальным, а дальнейшее исследование механизмов действия стволовых клеток приобретает особую научно-практическую значимость.

Цель исследования:

изучение влияния экзогенных мезенхимальных стволовых клеток плаценты человека на восстановительные процессы в условиях экспериментального ишемического инсульта и спинальной травмы; исследование распределения трансплантированных клеток в организме животных.

Задачи исследования:

1. Разработать метод эффективного мечения мезенхимальных стволовых клеток плаценты человека магнитными флуоресцентными микросферами и проанализировать влияние этих микрочастиц на физиологические функции клеток *in vitro*.

2. Изучить распределение меченых человеческих МСК после интраспинальной трансплантации животным с травмой спинного мозга.

3. Изучить распределение меченых человеческих МСК после внутривенной трансплантации животным с экспериментальным ишемическим инсультом.

4. Оценить эффективность действия трансплантированных человеческих МСК на восстановление локомоторных функций по шкале BMS у мышей после травмы спинного мозга.

5. Оценить неврологический статус крыс с экспериментальным ишемическим инсультом после трансплантации человеческих МСК в тестах «Открытое поле» и «Крестообразный лабиринт».

6. Методом магнитно-резонансной томографии проследить за динамикой изменения очага ишемии в головном мозге крыс после трансплантации человеческих МСК.

7. Охарактеризовать клеточные механизмы действия МСК после их трансплантации мышам с травмой спинного мозга и крысам с ишемическим инсультом.

Научная новизна. Подобрана методика эффективного мечения мезенхимальных стволовых клеток магнитными флуоресцентными микрочастицами, что позволило визуализировать МСК после трансплантации животным как прижизненно, с помощью МРТ, так и постмортально, с использованием флуоресцентной микроскопии. Детально изучены возможные нежелательные эффекты этих частиц на функциональное состояние клеток в культуре.

Впервые изучены механизмы действия мезенхимальных стволовых клеток, выделенных из плаценты человека, на эндovasкулярной модели инсульта у крыс и на 4 модели позвоночно-спинномозговой травмы у мышей. Показано восстановление неврологического дефицита у животных в обоих случаях повреждения ЦНС после трансплантации человеческих плацентарных клеток. Впервые выявлена миграция меченых клеток в гиппокамп обоих полушарий мозга, как при инсульте, так и при спинальной травме. Также установлен факт дифферен-

цировки МСК плаценты человека в нейрональном направлении после трансплантации грызунам с моделью инсульта и спинальной травмы.

При помощи МРТ показано достоверное уменьшение очага ишемии у опытных крыс по сравнению с контрольными животными. Впервые была показана временная характеристика распределения меченых клеток в организме крыс с инсультом, свидетельствующая о том, что МСК проникают в мозг через сосуды, вокруг которых концентрируются в течение первых 7 дней. Затем происходит их миграция в зону ишемии, где они достигают максимальной концентрации к концу 3-й недели. Впервые определена стимуляция эндогенного нейrogenеза под влиянием трансплантации МСК, выделенных из плаценты человека, у крыс с ишемией головного мозга.

Практическая значимость. Результаты исследования позволяют расширить и дополнить существующие представления о клеточной терапии заболеваний центральной нервной системы. Данная работа является частью обширных доклинических исследований терапии цереброваскулярных заболеваний и травматических поражений спинного мозга и вносит определенный вклад в подготовку клинических испытаний и, в дальнейшем, внедрения в практическую медицину. Активное изучение механизмов действия МСК в доклиническом формате является залогом эффективного и безопасного применения их в будущем.

Внедрение в практику. Методические рекомендации по выделению мезенхимальных стволовых клеток из экстраэмбриональных органов, их культивированию и дифференцировке в условиях *in vitro* использованы при выполнении научной работы в группе липидных модуляторов иммунитета отдела иммунологии ИБХ РАН, а методические рекомендации по мечению МСК плаценты человека внедрены в практику лаборатории клеточной биологии ИБМХ им. В. Н. Ореховича.

Апробация работы. Материалы диссертации доложены на 9-м международном семинаре по магнитному резонансу (г. Ростов-на-Дону, 2008), на научно-практической конференции «Медико-биологические науки для теоретической и клинической медицины» (г. Москва, 2008), на итоговой конференции по результатам выполнения мероприятий за 2008 год в рамках приоритетного направления «Живые системы» ФЦП «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2007–2012 годы» (г. Москва, 2008), на 6-м Всемирном конгрессе по инсульту (г. Вена, 2009), на 2-й ежегодной европейской конференции «Stem Cells & Regenerative Medicine» (г. Эдинбург, 2009), на российской научно-практической конференции «Нарушения мозгового кровообращения: диагностика, профилактика, лечение» (г. Пятигорск, 2010).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из следующих разделов: введение, обзор литературы, материалы и методов, результаты исследований, обсуждение результатов, выводы и список литературы. Работа изложена на 154 страницах машинописного текста, включая 5 таблиц и 42 рисунка. Список литературы включает 243 источника.

Материалы и методы

Выделение и культивирование мезенхимальных стволовых клеток (МСК) из плаценты человека. Выделение МСК из тканей плаценты человека производили ферментативным способом. Для получения клеток использовали фрагмент ткани плаценты после нормальных родов вблизи пупочного канатика. После промывания его раствором Хэнкса (ПанЭко, РФ), содержащим антибиотики, и механического воздействия полученную взвесь инкубировали в 0,1 %-ном растворе коллагеназы 1-го типа (Gibco, США) в течение 30 мин при 37°С. По окончании инкубации суспензию отмывали раствором Хэнкса (5 мин, 300 g). Осадок ресуспендировали в DMEM-F12 (Gibco, США) с добавлением 10 % фетальной телячьей сыворотки (HyClone, США), 100 мкг/мл стрептомицина, 100 U/мл пенициллина, 2 мМ L-глутамина (все – Gibco, США), и суспензию помещали в культуральные флаконы (площадью 75 см² с фильтром (Greiner, Германия)). Культивирование проводили в CO₂-инкубаторе со следующими параметрами: 37° С, 5% CO₂, 80% влажности. При достижении 80–90% конфлюентности клетки снимали с пластика раствором трипсина-версена (ПанЭко, РФ) (в соотношении 1:1) и рассаживали в концентрации 2,5 x 10⁵ клеток/флакон. Подсчет клеток проводили в камере Горяева.

Мечение МСК магнитными флуоресцентными микрочастицами. Для мечения МСК использовали магнитные флуоресцентные ($\lambda_{\text{ex}} = 480 \text{ нм}$, $\lambda_{\text{em}} = 520 \text{ нм}$) микрочастицы диаметром 0,96 мкм (Bangs lab. Inc., США). По достижении 80–90% конфлюентности к культуре МСК добавляли суспензию частиц (5 мкл стоковой суспензии на 1 мл культуральной среды). Клетки инкубировали с частицами 24 часа в CO₂-инкубаторе. Эффективность мечения оценивали на проточном цитофлуориметре EPICS Coulter XL. Для каждого образца регистрировали не менее 1x10⁴ событий. Обработку полученных результатов проводили в программе WinMDI.

Оценка уровня пролиферации МСК, меченых магнитными микрочастицами. МСК культивировали в 96-луночных плоскодонных план-

шетах (1000 клеток на лунку) с последовательными разведениями частиц (от 25 до 2,5 мкл стоковой суспензии частиц на 1 мл культуральной среды). Клетки инкубировали 3 дня, затем удаляли супернатант и добавляли по 30 мкл/лунку раствора МТТ (исходная концентрация 5 мг/мл) (3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолиум бромид) (Sigma, США) для определения пролиферации клеток колориметрическим способом. После завершения инкубации (2–4 ч) добавляли 100 мкл DMSO (ПанЭко, РФ) на лунку. Оптическое поглощение измеряли через 15 мин на приборе Multiscan (Titertek, Швейцария) при длине волны 540 нм. Эксперимент был выполнен в 3 повторах. Обработку статистических данных производили в программе Microsoft Excel.

Анализ клеточной гибели в PI-тесте. МСК метили магнитными частицами, как описано выше, и культивировали в течение 3 сут. Затем клетки снимали с пластика раствором трипсина/версена (1:1), дважды отмывали раствором Хэнкса и проводили фиксацию и пермеабиллизацию ледяным 70%-ным этанолом не менее 1 ч при 4°C. После этого клетки дважды отмывали в PBS (ПанЭко, РФ) центрифугированием (5 мин, 300 g), осадок ресуспендировали в растворе пропидиум иодида (PI) (конечная концентрация 25 мкг/мл), приготовленном на основе PBS и содержащем 10 мкг/мл РНКазы (Sigma, США). Оценку клеточной гибели проводили на проточном цитофлуориметре EPICS Coulter XL. Для каждого образца регистрировали не менее 1×10^4 событий. Обработку полученных результатов проводили в программе WinMDI. На гистограммах учитывали долю гиподиплоидных клеток, обладающих более низкой флуоресценцией.

Нейрональная дифференцировка МСК in vitro. Клетки рассаживали в 24-луночных планшетах на покровные стекла в концентрации 2,5 тыс./лунку и метили их микрочастицами, как описано выше. В течение суток проводилась предварительная индукция дифференцировки путем замены обычной культуральной среды на среду, содержащую 1% FBS и 10 нг/мл основного фактора роста фибробластов (bFGF). Контрольные клетки культивировали в той же среде, не содержащей bFGF. Инкубация проводилась при 37°C в атмосфере 5% CO₂. Через сутки индукционную среду заменяли на дифференцировочную следующего состава: DMEM F-12, 1pM RA (ретиноевая кислота), 20 нг/мл bFGF, 20 нг/мл EGF, 100 нг/мл NGF, 10 нг/мл NT-3, 5 мг/мл инсулина, 1 μM гидрокортизона, 1 μM прогестерона (все – Sigma, США), пенициллин, стрептомицин, L-глутамин. Клетки культивировали в течение 4 недель в CO₂-инкубаторе со сменой среды 2 раза в неделю. Контрольные клетки культивировали в среде DMEM F-12 с добавлением пенициллина, стрептомицина, L-глутамина, но без факторов дифференцировки.

Анализ экспрессии нейрональных маркеров мезенхимальными стволовыми клетками, выделенными из плаценты человека. Иммуноцитохимическую оценку экспрессии нейрональных маркеров мезенхимальными стволовыми клетками проводили через 4 недели после индукции дифференцировки. МСК дважды промывали раствором PBS, pH 7,4, и фиксировали 4%-ным раствором параформальдегида (pH 7,4) (Sigma, США) в течение 20 мин при комнатной температуре. После фиксации клетки дважды отмывали PBS и проводили пермеабелизацию 0,6%-ным раствором сапонина (Sigma, США) в течение 20 мин при комнатной температуре. Затем клетки трижды отмывали PBS. Блокирование неспецифического связывания проводили в течение 30 мин при комнатной температуре в PBS, содержащем 1 % FBS (HyClone, США), 0,1 % Tween 20 (Sigma, США). Далее клетки инкубировали с мышиными антителами к человеческим нейрональным маркерам NSE и GFAP (все – 1:100, Chemicon, США) в течение 1 часа при комнатной температуре, после чего проводили две отмывки, как описано выше. Затем клетки инкубировали с антивидовыми антителами (1:100), мечеными родамином ($\lambda_{ex} = 550$ нм, $\lambda_{em} = 570$ нм) в течение 40–60 мин при комнатной температуре, дважды отмывали их в PBS, содержащем 1 % FBS, 0,1 % Tween 20. Ядра клеток докрашивали DAPI (1 мкг/мл PBS) (Sigma, США). Визуализацию клеток и получение изображений проводили на флуоресцентном микроскопе AxioPlan 2 с использованием цифровой камеры AxioCam HRc (Carl Zeiss, Германия).

Моделирование спинальной травмы. В исследовании были использованы 44 взрослые (2–3 месяца) самки мышей линии C57B1 / 6 серии №26 (питомник лабораторных животных ГУ НЦБМТ РАМН). Выполняли ламинэктомию 6–8 грудных позвонков (Т6–Т8), обнажая дорсальную поверхность спинного мозга. Для создания стандартизованного ушиба спинного мозга использовали металлический стерильный импактор цилиндрической формы с окончанием в виде конуса, весом 1 г. Прицельное падение импактора на обнаженную зону спинного мозга проводили однократно с высоты 13 см. Опытным животным (n=21) в область травмы непосредственно после ушиба вводили меченые флуоресцентными микрочастицами МСК плаценты человека (1 млн в 0,1 мл физраствора). Контрольной группе (n=23) в область травмы аналогичным образом вводили 0,1 мл физиологического раствора. Протокол экспериментов с животными был рассмотрен и утвержден Этическим комитетом при РГМУ.

Анализ восстановления локомоторных функций у мышей с травмой спинного мозга. Оценка восстановления локомоторной функции проводилась непосредственно после операции, а также через 1, 3, 7, 14, 19, 21, 25 и 30 суток в тесте «Открытое поле» с использованием шкалы BMS, в которой учитывали активность и объем движений

в суставах, участие конечности в акте движения, позицию, положение по отношению к туловищу, координацию функции передних и задних конечностей, а также способность удерживать стабильное положение тела. Шкала разделена на 10 баллов от 0 до 9, где 0 баллов – полный паралич конечностей, а 9 – отсутствие дефицита локомоторной активности.

Гистологическое окрашивание тканей спинного мозга мышей. На 30-е сутки после создания травмы спинного мозга мышей забивали методом цервикальной дислокации и выделяли фрагменты позвоночного столба длиной 3 см, включающие зону травмы и неповрежденные сегменты выше и ниже травмы. Фрагменты позвоночного столба освобождали от мягких тканей и убирали остистые отростки. Полученные образцы ткани спинного мозга фиксировали в 2,5%-ном растворе формальдегида в течение 24 часов. Затем проводили импрегнацию 1% OsO₄ (Sigma, США), обезвоживали в спиртах и заключали в аралдит. Срезы фотографировали с помощью цифровой фотокамеры и проводили двумерную реконструкцию ткани, используя программу PhotoStitch (Canon, Япония).

Иммуногистохимический анализ криосрезов спинного и головного мозга мышей с травмой спинного мозга. Извлеченные органы быстро замораживали в парах азота и хранили при -80°C. Продольные серийные срезы (10 мкм) спинного мозга, а также серийные фронтальные срезы головного мозга производили на криотоме Microm HM560 (Carl Zeiss, Германия). Криосрезы фиксировали 4%-ным раствором параформальдегида, дважды отмывали PBS и докрашивали DAPI (1 мкг/мл). Для иммуногистохимической окраски фиксированные срезы спинного мозга отмывали PBS, блокировали в течение 30 мин в PBS, содержащем 0,5% бычьего сывороточного альбумина, 2% нормальной козьей сыворотки, 0,05% Tween 20, 0,01% мертиолята. После отмывки инкубировали с первичными антителами против человеческого нейроспецифического пептида (NeuN) (1:100) в течение 1 часа, затем трижды промывали PBS. Инкубировали срезы со вторичными антивидовыми антителами, мечеными родамином (1:200, все – Chemicon, США), в течение часа с последующими отмывками в растворе PBS. Ядра клеток докрашивали раствором DAPI (1 мкг/мл). Анализ окрашенных криосрезов проводили на флуоресцентном микроскопе Axioplan 2 с использованием цифровой камеры AxioCam HRc (Carl Zeiss, Германия).

Экспериментальные животные и модель инсульта. Работа выполнена на белых крысах-самцах линии Вистар, с исходной массой 260–300 г. Животных наркотизировали хлоралгидратом в дозе 300 мг/кг веса внутривенно. Для эндovasкулярной окклюзии средней мозговой артерии (СМА) использовали нейлоновую нить 4–0 с силиконовым наконечником диаметром 0,25 мм, которую через катетер из на-

ружной сонной артерии вводили во внутреннюю сонную артерию, продвигая ее «вслепую» до места отхождения СМА (на 17–20 мм). Контролируемая продолжительность окклюзии СМА составляла 1 час, после чего нить удаляли. Опытной группе животных (n=22) через 24 ч после операции внутривенно вводили МСК, меченые магнитными микрочастицами (2 млн клеток в 1 мл физиологического раствора в бедренную вену). Контрольной группе животных (n=24) вместо МСК аналогичным образом инъецировали физиологический раствор в объеме 1 мл. Протокол экспериментов с животными был рассмотрен и утвержден Этическим комитетом при РГМУ.

Поведенческое тестирование крыс с экспериментальным ишемическим инсультом. Оценку неврологического статуса у животных проводили по модифицированной шкале mNSS (modified Neurological Stroke Scale). Оценивали сенсорную и рефлексную деятельность по рефлексу с ушной раковины, роговичному рефлексу, старт-рефлексу. Каждый показатель оценивался от 1 до 3 баллов, в зависимости от степени выраженности. Исследование интегративной деятельности мозга животных оценивали по их поведению в тестах «Открытое поле», где фиксировали горизонтальную и вертикальную активность животного, а также в тесте «Крестообразный лабиринт», где в течение 3 минут регистрировали общее время нахождения животного на свете, а также количество выглядываний из закрытых концов лабиринта.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга крыс. МРТ головного мозга экспериментальных животных проводили на 1-е, 7-е, 14-е, 21-е сутки после операции с помощью установки BioSpec 70/30 (Broker, Германия) с индукцией магнитного поля 7 Тл и градиентной системой 105 мТл/м. Для передачи РЧ-сигнала использовали линейный трансмиттер с внутренним диаметром 72 мм, для детекции РЧ-сигнала – поверхностную приемную катушку для мозга крысы. Для оценки ишемического очага и визуализации МСК, меченых магнитными микрочастицами, были использованы следующие импульсные последовательности:

режим T2-ВИ – импульсная последовательность на основе спинового эха RARE со следующими параметрами: TR = 6000 мс, TE = 63,9 мс, толщина среза 0,5 мм, разрешение 0,164 x 0,164 мм/пиксел:

для получения T2*-ВИ (сильная чувствительность к локальной неоднородности магнитного поля) – импульсная последовательность на основе градиентного эха – SNAP, со следующими параметрами: TR = 113 мс, TE = 13 мс, толщина среза 1 мм, разрешение 0,156 x 0,156 мм/пиксел.

Анализ МР-изображений проводили в программе Image J.

Иммуногистохимический анализ распределения меченых человеческих МСК в организме крыс. Экспериментальных животных декапи-

тировали на фоне хлоралгидратного наркоза на 1, 5, 12 и 19-е сутки после введения МСК (т.е. на 3, 7, 14 и 21-е сутки после операции, соответственно). Сразу после этого извлекали головной мозг, легкие, печень, селезенку и костный мозг и замораживали в парах жидкого азота в течение 20 мин. Полученные образцы хранили при -80°C . Фронтальные серийные срезы головного мозга крыс, а также срезы внутренних органов, толщиной 10 мкм, готовили на криотоме Microm HM560 (Carl Zeiss, Германия). Криосрезы фиксировали 4%-ным раствором параформальдегида. Фиксированные срезы докрашивали DAPI (1 мкг/мл). Для оценки возможной дифференцировки трансплантированных человеческих клеток в ишемизированном мозге крысы фиксированные фронтальные срезы мозга окрашивали антителами, специфичными к человеческим нейрональным (NeuN) и глиальным (GFAP) белкам (разведение антител 1:100), по методике, описанной выше. Ядра докрашивали раствором DAPI (1 мкг/мл). Визуализацию тканей и получение изображений проводили на флуоресцентном микроскопе AxioPlan 2 с использованием цифровой камеры AxioCam HRc (Carl Zeiss, Германия). Кроме того, срезы головного мозга крыс окрашивали антителами к ядерному белку Ki-67, маркеру пролиферирующих клеток (титр антител 1:100). В качестве вторичных антител использовали антивидовые антитела, меченые пероксидазой хрена. Окрашивание проводили с использованием DAB системы визуализации (DakoCytomation, Дания).

Статистическая обработка данных. Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ Microsoft Excel. Данные представлены в виде среднего значения \pm стандартная ошибка среднего. Для сравнения межгрупповых показателей динамики восстановительных процессов использовали непараметрический U-критерий Манна – Уитни. При нормальном распределении выборки для парных сравнений использовался t-критерий Стьюдента. Различия рассматривали как статистически значимые при значении уровня достоверности $p < 0,05$.

Результаты исследований

Влияние магнитных микросфер на уровень пролиферации МСК в культуре. Поскольку используемые в работе микрочастицы состоят из оксида железа, который является токсичным для клеток, необходимо было оценить возможное влияние этих частиц на физиологические функции МСК в культуре. Кроме того, необходимо было выявить максимальную концентрацию частиц, при которой клетки эффективно метились бы и не подвергались токсическому воздействию. Для этого

была проведена оценка влияния микрочастиц на уровень пролиферации клеток. Анализ пролиферативного потенциала МСК в присутствии различных концентраций магнитных флуоресцентных микрочастиц показал, что заметное снижение пролиферации клеток происходит при добавлении к культуре 15 мкл стоковой суспензии микрочастиц. Максимальная концентрация микрочастиц, которая не влияла на пролиферацию МСК плаценты человека, составила 5 мкл/мл (Рис.1). Именно такая концентрация использовалась в дальнейших экспериментах для мечения клеток.

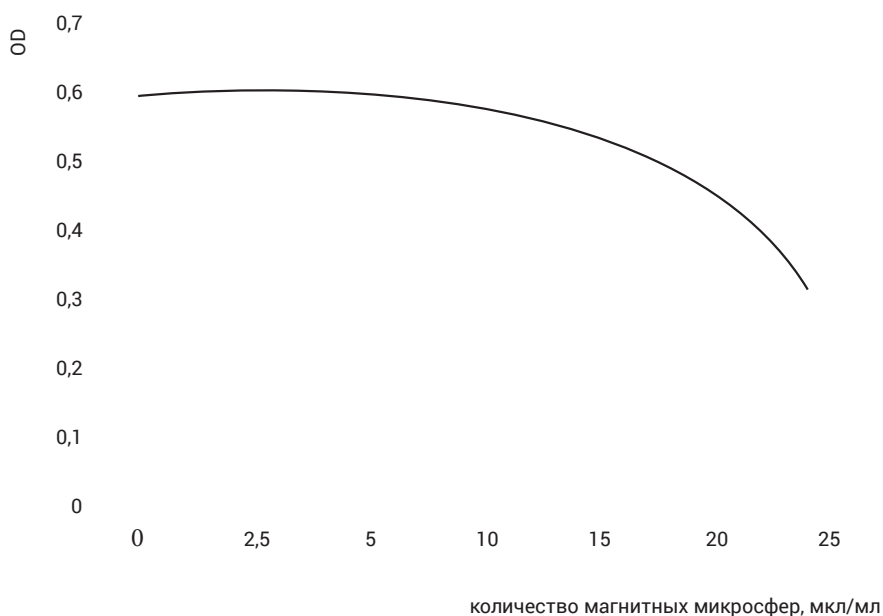


Рис. 1. Зависимость уровня пролиферации МСК от количества магнитных микрочастиц в среде. Ось Y – оптическая плотность при длине волны 540 нм; ось X – количество микрочастиц в культуральной среде (мкл стоковой суспензии / мл культуральной среды)

Анализ гибели меченых микрочастицами МСК в культуре. Важной физиологической составляющей жизнедеятельности клеток, кроме пролиферативного потенциала, является спонтанная гибель клеток в культуре, связанная, в частности, с их старением.

Для того чтобы оценить влияние микросфер на этот процесс, МСК культивировали с микрочастицами (5 мкл/мл) в течение 3 дней и оценивали уровень клеточной гибели в пропидиум-йодидном тесте (PI тест). Результаты этого теста показали, что микрочастицы в вы-

бранной концентрации (5мкл/мл) не повышали уровень спонтанной клеточной гибели в культуре по сравнению с контрольными клетками, культивируемыми без микросфер (рис. 2).

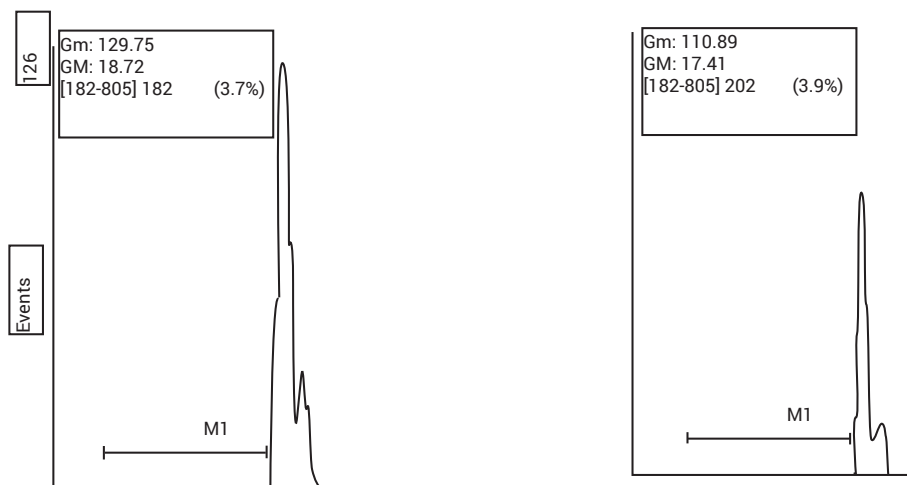


Рис. 2. Гистограммы распределения уровня флуоресценции МСК в P1-тесте после их инкубации с микрочастицами (5 мкл/мл, 3 дня).

А – контрольные (немеченые) МСК; Б - меченые МСК

Эффективность мечения МСК магнитными микрочастицами.

По данным проточной цитофлуорометрии, эффективность мечения мезенхимальных стволовых клеток магнитными флуоресцентными микрочастицами составляла порядка 90%. Тем не менее со временем в процессе культивирования клеток происходила потеря ими магнитных частиц в связи с экзоцитозом и распределением частиц между дочерними клетками при делении. Так, было показано, что число меченых клеток существенно снижалось после 4-го пассажа (оставалось не более 35% меченых клеток от общего числа клеток в культуре) (рис. 3). Кроме того, количество метки на клетку также уменьшалось при пассировании. Однако полученный результат несколько не отразился на дальнейшей работе, поскольку для трансплантации животным использовали клетки, меченые непосредственно перед экспериментом, а визуализацию трансплантированных клеток проводили не позднее 3–4 недель после введения.

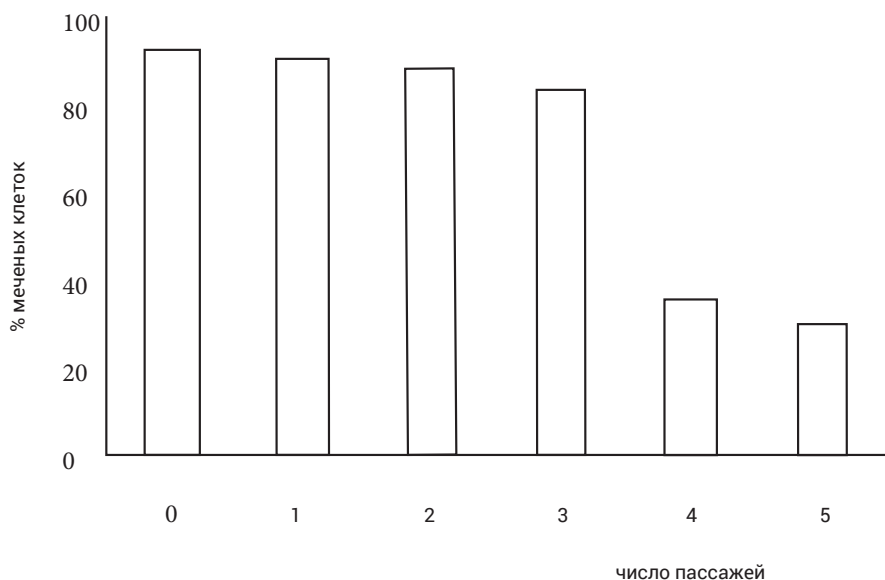


Рис. 3. Уменьшение числа меченых клеток при пассировании в культуре. Ось Y – % меченых клеток, ось X – число пассажей

Нейрональная дифференцировка МСК *in vitro*. Через 4 недели после индукции нейрональной дифференцировки иммуноцитохимический анализ экспрессии нейрональных маркеров показал, что и меченые, и немеченые клетки проявляют признаки нейрональной дифференцировки, экспрессируя глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP) – маркер астроглии, и нейронспецифичную энолазу (NSE) – маркер зрелых нейронов. МСК, культивируемые в среде без добавления факторов роста и гормонов, не экспрессировали ни NSE, ни GFAP (данные не представлены).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что загрузка МСК магнитными флуоресцентными микрочастицами не влияет на их основные физиологические функции (пролиферацию, спонтанную гибель и дифференцировку) в условиях *in vitro*, что позволяет использовать эти частицы в качестве метки в дальнейших экспериментах *in vivo*.

Спинальная травма

Анализ функционального восстановления животных. У всех животных сразу после операции по созданию ушиба спинного мозга и в течение еще нескольких дней отмечались явления спинального шока,

характеризующиеся вялыми параличами и выпадением сенсорной и рефлекторной функций задних конечностей, таким образом, средний балл по шкале BMS составлял 0 баллов. Уже к 7-м суткам после операции и трансплантации МСК происходило достоверное увеличение объема движения в задних конечностях животных опытной группы ($p < 0,05$). В дальнейшем у 83% животных опытной группы в той или иной степени восстанавливалась произвольная функция задних конечностей, в то время как в контрольной группе способность к произвольным движениям не выявлялась на протяжении всего времени наблюдения. Так, на 30-е сутки средний балл опытной группы составил $4,33 \pm 0,41$, что по шкале BMS соответствует произвольным движениям задних конечностей, участию их в ходьбе, способности опираться при ходьбе на задние конечности, а также положению конечности на подошвенной поверхности стопы. Большинство мышей контрольной группы оставались парализованными в течение всего срока эксперимента, и лишь у 17% отмечалась смена параплегии спастическим парезом с частичным восстановлением чувствительности задних конечностей. В контрольной группе средний балл по шкале BMS составил $1,33 \pm 0,67$, что соответствует легкому произвольному движению в отдельных суставах задних конечностей (рис.4).



Рис. 4. Восстановление локомоторной функции задних конечностей по шкале BMS

Гистологический анализ спинного мозга после трансплантации человеческих МСК. У животных контрольной группы в зоне травмы и вокруг нее формировался соединительнотканый рубец, через который на протяжении 30 суток не наблюдали прорастания аксонов.

У опытных животных через 30 суток после операции в зоне травмы наблюдали активный рост и миелинизацию нервных проводников (рис. 5).

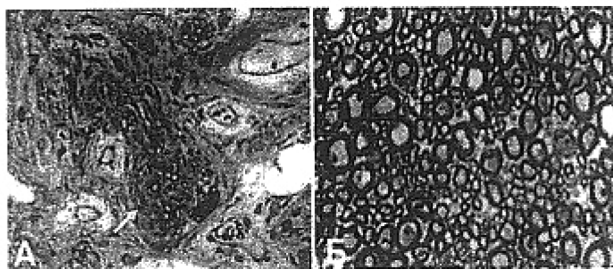


Рис. 5. А – косой срез миелинизированного нервного волокна в соединительнотканном рубце (показан стрелкой); Б – миелинизированные нервные волокна ниже уровня травмы через 30 дней после операции и трансплантации клеток плаценты. Двумерная реконструкция полутонких срезов (импрегнация тетраоксидом осмия)

Анализ миграции и нейрональной дифференцировки МСК после трансплантации в зону травмы спинного мозга. Через 30 дней после трансплантации человеческих МСК в зону повреждения спинного мозга большие скопления клеток обнаруживались в месте введения клеток. Кроме того, они распространялись в тканях спинного мозга в ростральном и каудальном направлениях от места повреждения. Незначительная часть трансплантированных клеток мигрировала вглубь ткани и расселялась в радиусе нескольких миллиметров от травмы. Через 30 дней после трансплантации эти клетки начинали экспрессировать маркер нейрональной дифференцировки NeuN. Таким образом, было показано, что часть введенных клеток плаценты выживает в тканях спинного мозга мыши по крайней мере в течение 1 месяца. При этом часть клеток приобретает признаки нейрональной дифференцировки. При исследовании серийных фронтальных срезов головного мозга животных опытной группы оказалось, что через 30 дней после интраспинального введения человеческих клеток, большие скопления метки обнаруживаются в гиппокампе, в области зубчатой извилины (данные не представлены).

Ишемический инсульт

Магнитно-резонансная томография. В эксперимент вошли животные, объем поражения головного мозга которых, по данным МРТ

(в режиме T2-ВИ), на первые сутки составил в среднем $0,182 \pm 0,04$ см³. Уже с 7 суток после инфаркта (и, соответственно, через 5 суток после трансплантации МСК), объем поражения мозга опытных крыс характеризовался более быстрым и полным регрессом.

Сравнительная динамика уменьшения очага ишемии, вызванного окклюзией СМА, в контрольной группе крыс и в группе животных, которым трансплантировали человеческие МСК

Экспериментальная группа	Объем очага ишемии (режим T2-ВИ), см ³			
	1 день	7 дней	14 дней	21 день
Окклюзия СМА	$0,184 \pm 0,03$	$0,105 \pm 0,02$	$0,08 \pm 0,02$	$0,064 \pm 0,012$
Окклюзия СМА+ человеческие МСК	$0,179 \pm 0,05$	$0,048 \pm 0,01$	$0,012 \pm 0,03$	$0,006 \pm 0,002$

Через 3 недели после окклюзии СМА средний объем очага ишемии у крысы экспериментальной группы был уже в 10,6 раза меньше ($0,006$ см³), чем у контрольного животного ($0,064$ см³) (табл.).

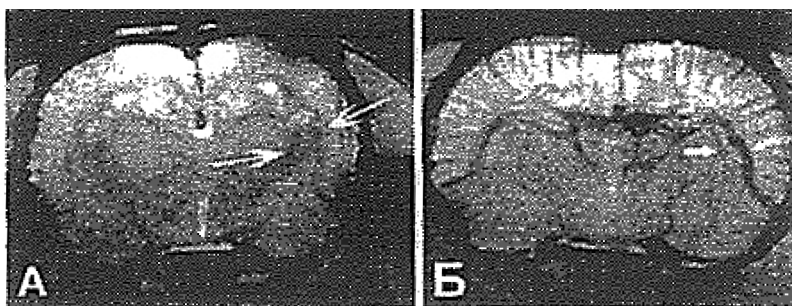


Рис. 6. МРТ головного мозга опытного животного на 14-е сутки после операции. Режим T2*-ВИ. А – концентрация меченых МСК в области ишемии. Участки концентрации трансплантированных МСК показаны стрелками. Б – треки МСК, меченных магнитными микрочастицами, в ипсилатеральном полушарии головного мозга опытной крысы

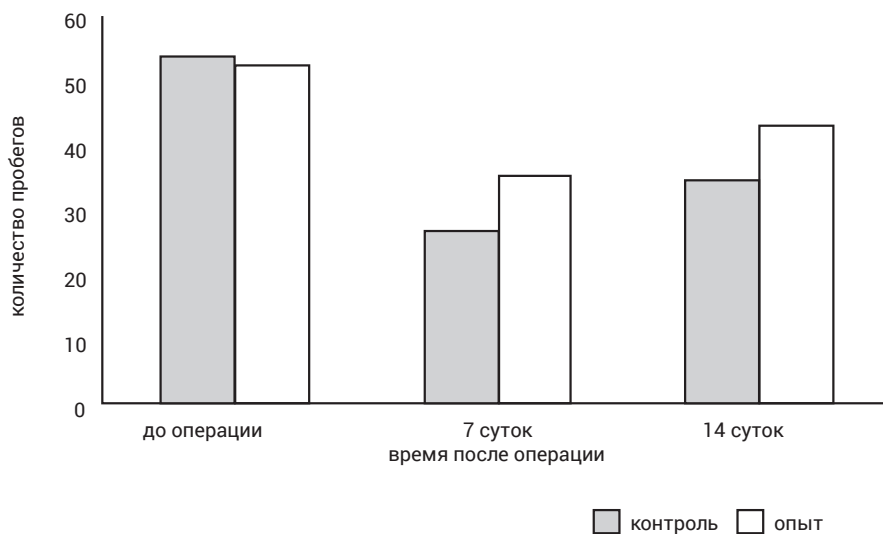
В режиме T2* – взвешенных изображений удалось зафиксировать в ишемизированном полушарии крысы меченые МСК, которые через 2 недели после операции формировали направленные «треки» и накапливались в районе очага инсульта (рис. 6).

Оценка неврологического статуса. В первые сутки после операции при оценке неврологических отклонений у всех крыс с ишемическим инсультом наблюдались умеренные неврологические нарушения в виде вялости и замедленности движений. Средняя оценка по шкале mNSS составила $13,3 \pm 0,27$ балла, что соответствует поражению средней тяжести. В дальнейшем восстановление неврологического дефицита, связанное с собственными репаративными возможностями нервной системы крыс, происходило в обеих группах. Тем не менее в опытной группе наблюдалось статистически достоверное улучшение показателей уже на 7-е сутки после операции (достоверность отличий при сравнении опытной и контрольной групп при $p < 0,01$), которое сохранялось на протяжении всего эксперимента (данные не представлены).

При исследованиях в тестах «Открытое поле» и «Крестообразный лабиринт» выявилось, что восстановление активности и ориентации в экспериментальной установке животных, перенесших трансплантацию МСК, более выражено и происходит быстрее, чем у животных контрольной группы (рис. 7).

Иммуногистохимический анализ криосрезов головного мозга и внутренних органов крыс с ишемическим инсультом после трансплантации человеческих МСК, меченых магнитными флуоресцентными микрочастицами. Анализ серийных фронтальных срезов головного мозга и внутренних органов показал, что в течение первых суток после трансплантации клетки распространяются в паренхиматозных органах (печень, селезенка, легкие, почки), а также в костном мозге, в то время как в головном мозге обнаруживаются лишь единичные меченые клетки (данные не представлены). Через 5 дней после внутривенного введения меченых МСК они образовывали скопления в головном мозге преимущественно вокруг сосудов, в большей степени в ипсилатеральном полушарии. На 2-й неделе после трансплантации МСК эти клетки формировали «треки», начинающиеся от периваскулярных зон скопления. В это время появлялись также незначительные их скопления в области ишемии, где они достигали максимальной концентрации к 3-й неделе. Также на 3-й неделе значительные скопления меченых клеток наблюдались в гиппокампе обоих полушарий (рис. 8).

Локомоторная активность животных в тесте «Открытое поле»



Исследовательская деятельность животных в тесте «Крестообразный лабиринт»

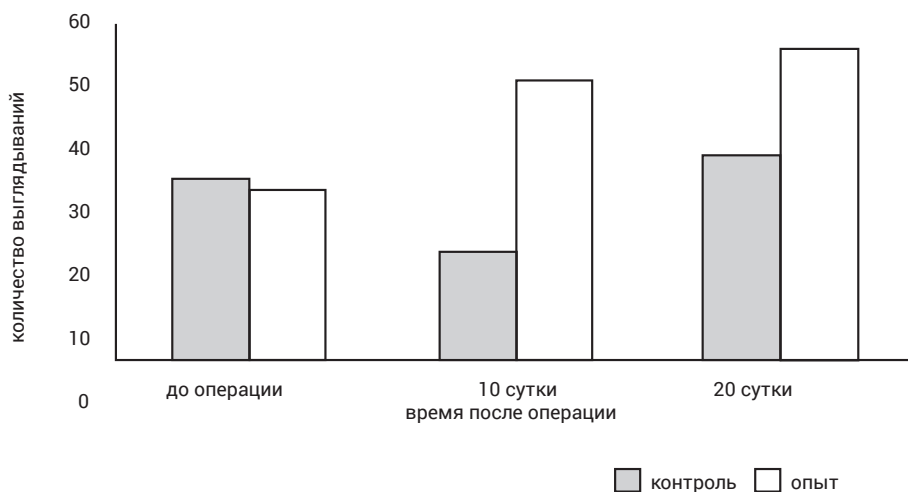


Рис. 7. Оценка функционального восстановления животных в поведенческих тестах

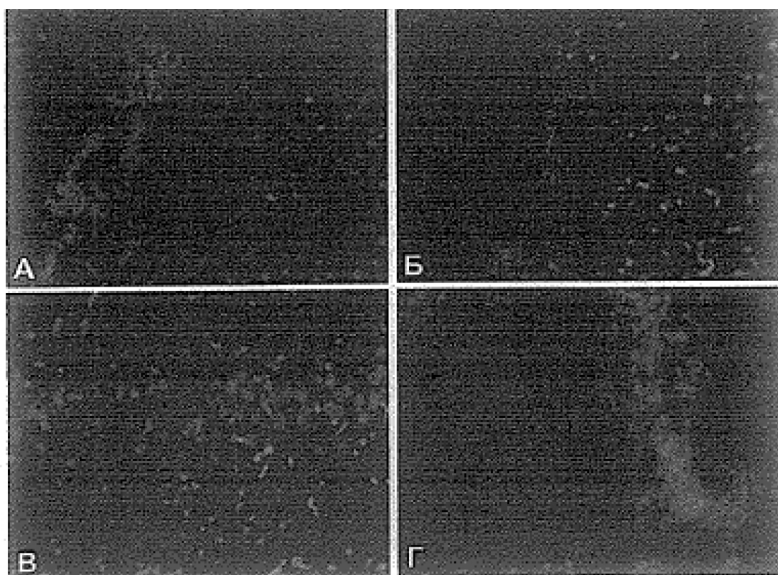


Рис. 8. А – периваскулярная локализация меченых магнитными флуоресцентными частицами МСК в ишемизированном полушарии крысы через 5 дней после трансплантации клеток. Б – формирование мезенхимальными стволовыми клетками «треков» в ишемизированном полушарии через 12 дней после трансплантации. В – скопление меченых МСК в гиппокампе ишемизированного полушария. Г – скопление меченых человеческих МСК в зоне ишемии через 21 день после инсульта

В головном мозге трансплантированные МСК проявляют несколько механизмов действия. В частности, иммуногистохимическое окрашивание срезов головного мозга антителами к человеческому глиальному фибриллярному кислому белку – маркеру астроглии, а также нейронспецифическому ядерному белку – маркеру нейронов выявило, что некоторое число меченых клеток в зоне ишемии проявляет признаки нейрональной дифференцировки (рис. 9).

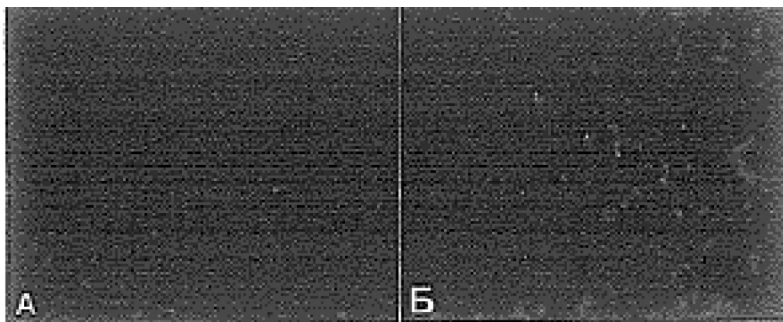


Рис. 9. Экспрессия человеческими МСК нейрональных маркеров в периинфарктной зоне головного мозга крыс с ишемическим инсультом через 3 недели после трансплантации клеток. А – экспрессия человеческого GFAP; Б – экспрессия человеческого NeuN

Также в работе было установлено, что через 12 дней после внутривенного введения человеческих клеток крысам с ишемическим инсультом происходит активная стимуляция пролиферации резидентных нейрональных стволовых клеток в субвентрикулярной зоне обоих полушарий. Используя маркер пролиферирующих клеток Ki-67, было показано, что по сравнению с контрольными животными количество делящихся клеток в субвентрикулярной зоне опытных животных становится существенно выше. Более того, Ki-67-позитивные клетки (т.е. пролиферирующие клетки) у опытных животных формируют отчетливые тангенциально направленные «треки», чего не наблюдается у контрольных крыс. Вдобавок, у экспериментальных животных, в отличие от контрольных, в очаге ишемии и вокруг него наблюдаются массивные скопления пролиферирующих клеток (рис. 10).

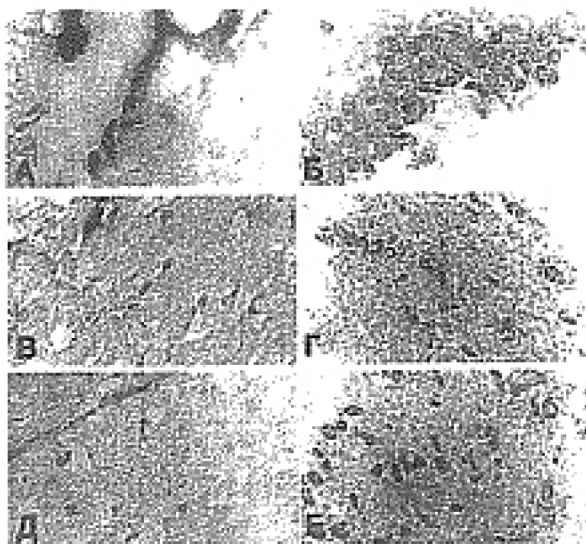


Рис. 10. Стимуляция пролиферации резидентных клеток СВЗ (окрашивание антителами к Ki-67). А – СВЗ контроль; Б – СВЗ опыт; В – путь миграции контроль; Г – путь миграции опыт; Д – периинфарктная зона контроль; Е – периинфарктная зона опыт.

Выводы

1. Разработан метод мечения МСК плаценты человека магнитными флуоресцентными микрочастицами, обеспечивающий 90%-ную эффективность мечения и не влияющий на основные характеристики клеток в культуре – скорость пролиферации, способность к нейрогенной дифференцировке и жизнеспособность.

2. При интраспинальном введении животным с травмой спинного мозга меченые МСК активно мигрируют в спинном мозге в ростральном, каудальном и вентральном направлениях. Некоторое количество клеток обнаруживается в зубчатой извилине гиппокампа головного мозга.

3. При внутривенном введении меченых человеческих МСК крысам с экспериментальным ишемическим инсультом в течение первых суток после трансплантации они обнаруживаются во всех паренхиматозных органах. В течение 2 недель после трансплантации меченые МСК проникают в ткань головного мозга, формируют «треки» миграции, начинающиеся от кровеносных сосудов, и обнаруживаются в зоне ишемии и в гиппокампе.

4. Интраспинальная трансплантация МСК плаценты человека мышам с травмой спинного мозга способствует трехкратному улучшению локомоторной функции задних конечностей по шкале BMS.

5. В тестах «Открытое поле» и «Крестообразный лабиринт» в опытной группе животных с ишемическим инсультом статистически достоверное улучшение показателей неврологического статуса (по сравнению с контрольными животными) происходит уже на 7-е сутки после операции, подобная тенденция сохраняется на протяжении всего эксперимента.

6. По данным МРТ, вследствие трансплантации человеческих МСК крысам с ишемией мозга размер очага ишемии существенно уменьшается к 7-м суткам, а через месяц у опытных животных объем очага поражения уже в 10 раз меньше, чем у контрольных животных.

7. Человеческие плацентарные МСК, трансплантированные мышам со спинальной травмой и крысам с экспериментальным ишемическим инсультом, в единичных случаях проявляют признаки неполной видоспецифичной нейрональной дифференцировки.

8. Положительные эффекты трансплантированных МСК связаны не с замещением погибших клеток реципиента трансплантированными клетками, а в большей степени с паракриной стимуляцией собственных репаративных процессов, в частности, с усилением миелинизации нервных проводников при спинальной травме и с активацией пролиферации эндогенных нейральных стволовых клеток в субвентрикулярной зоне животных с экспериментальным ишемическим инсультом и их миграцией в очаг поражения.

Практические рекомендации

1. Количество магнитных флуоресцентных микрочастиц (Bangs laboratories, Inc., США), использующихся для мечения мезенхимальных стволовых клеток плаценты человека должно составлять не более 5 мкл стоковой суспензии на 1 мл культуральной среды.

2. Перед внутривенным введением животным человеческих плацентарных МСК клетки необходимо тщательно суспендировать, а для инъекции использовать катетер с фильтром, во избежание окклюзии сосудов.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Губский Л.В., Учеваткин А.А., Леденев В.В., Таирова Р.Т., Чеглаков И.Б., Цебоева А.А., Бурунова В.В., Ярыгин К.Н., Ярыгин В.Н.,

Скворцова В. И. Изучение влияния мезенхимальных стволовых клеток, меченых микрочастицами оксида железа в декстрановой оболочке на экспериментальных моделях ишемического инсульта у крыс // Сб. материалов 9-го международного семинара по магнитному резонансу. Ростов-на-Дону, 2008. Стр. 76–77.

2. Скворцова В. И., Ярыгин В. Н., Ярыгин К. Н., Пирогов А. Ю., Губский Л. В., Поварова О. В., Цебоева А. А., Таирова Р. Т. Влияние мезенхимальных стволовых клеток на течение экспериментального ишемического инсульта у крыс // Сб. материалов научно-практической конференции «Медико-биологические науки для теоретической и клинической медицины». Москва, 2008. Стр. 90–91.

3. Ярыгин К. Н., Чеглаков И. Б., Кониева А. А., Бурунова В. В., Таирова Р. Т., Губский Л. В., Каралкин П. А., Лупатов А. Ю., Шрагина О. А., Черкезов Я. А. Работы по проведению проблемно-ориентированных поисковых исследований в области клеточных технологий // Сб. материалов итоговой конференции по результатам выполнения мероприятий за 2008 год в рамках приоритетного направления «Живые системы» ФЦП «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2007–2012 годы». Москва, 2008. Стр. 159.

4. Gubskiy L., Tairova R., Pirogov Yu. A., Ceboeva A. A., Burunova V. V., Yarygin K. N., Yarygin V. N., Skvortsova V. I. The influence of intravenous introduction mesenchymal stem cells marked by ultra small particles of iron oxide at infarct in rats // International Journal of Stroke. 2008. Vol. 3, suppl. 1. 6th World Stroke Congress, Vienna, Austria: Abstract P001-297.

5. Yarygin K. N., Kholodenko I. V., Korneva A. A., Burunova V. V., Tairova R. T., Gubsky L. V., Pirogov Yu. A., Yarygin V. N., Skvortsova V. I. Mechanisms of beneficial effects of human placenta MSC transplantation in rats with experimental ischemic stroke // Second annual Stem Cells & Regenerative Medicine Europe conference. Edinburgh, 2009. P. 276.

6. Ярыгин К. Н., Холоденко И. В., Кониева А. А., Бурунова В. В., Таирова Р. Т., Губский Л. В., Чеглаков И. Б., Пирогов Ю. А., Ярыгин В. Н., Скворцова В. И. Механизмы положительного влияния трансплантации МСК плаценты человека на восстановление крыс после экспериментального ишемического инсульта // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2009, т. 148, № 12, С. 699–702.

7. Скворцова В. И., Ярыгин В. Н., Пирогов Ю. А., Ярыгин К. Н., Губский Л. В., Таирова Р. Т., Холоденко И. В., Кониева А. А., Бурунова В. В. Хоуминг-эффект мезенхимальных стволовых клеток на модели острой фокальной ишемии мозга у крыс // Сб. материалов Российской научно-практической конференции «Нарушения мозгового кровообращения: диагностика, профилактика, лечение». Пятигорск, 2010. Стр. 41.

Д.В. ПАХОМОВ

**Фармакологическая коррекция
препаратом плацентарных
гликозаминогликанов
ряда побочных эффектов
циклофосфана и преднизолона**

14.00.25 – Фармакология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Уфа 1997

Работа выполнена в Башкирском государственном медицинском университете

Научный руководитель:

С.А. Башкатов, доктор биологических наук, старший научный сотрудник

Научный консультант:

Ю.А. Медведев, доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Д.Н. Лазарева, лауреат Государственной премии РФ, заслуженный деятель науки РФ и РБ, доктор медицинских наук, профессор

В.А. Стригин, доктор медицинских наук, профессор

Ведущее учреждение – Челябинская государственная медицинская академия

Защита состоялась 30.10.1997 на заседании диссертационного совета Д 084.35.01 при Башкирском государственном медицинском университете.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке университета по адресу: г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Введение

Актуальность проблемы. Цитостатическая и иммуносупрессивная терапия, важными средствами которой являются циклофосфан и преднизолон, широко применяется в клинике при лечении больных с онкопатологией, аутоиммунными и аллергическими заболеваниями, после трансплантационных вмешательств и т.п. Многочисленные осложнения этой терапии, в числе которых можно отметить нарушения гемопоэза и функциональной активности разных видов клеток крови, порождают необходимость применения медикаментозных средств для их коррекции. Несмотря на разнообразие применяющихся с этой целью подходов и препаратов, данная проблема сохраняет свою актуальность.

В последние годы получены данные о значимой роли в регуляции и поддержании процессов гемопоэза гликозаминогликуронанов (ГАГ), являющихся одним из классов гетерополисахаридов и широко представленных в клетках и тканях организма (Гольдберг Е. Д. и др., 1995.). В ряде исследований (Бельский М. С., 1993) показана возможность использования экзогенных ГАГ (гепарин и др.) в качестве корректоров нарушенных процессов гемопоэза. Однако практическое использование этих препаратов затруднено вследствие недостаточной информации о характере изменений метаболизма ГАГ при действии повреждающих факторов на гемопоэз.

Цель работы: обоснование возможности использования препарата гликозаминогликуронанов плаценты человека в качестве корректора ряда побочных эффектов цитостатиков и иммуносупрессоров.

Задачи исследования:

1. Исследовать влияние препарата гликозаминогликуронанов плаценты человека на уровень конечных продуктов ПОЛ, обмен ГАГ, гематологические, эндокринные показатели в тканях кроветворных органов интактного организма.

2. Изучить влияние преднизолона и циклофосфана на содержание конечных продуктов ПОЛ, ГАГ, уроновых кислот в периферической крови и кроветворных органах.

3. Оценить в эксперименте возможность применения препарата гликозаминогликуронанов плаценты человека в качестве корректора ряда побочных эффектов циклофосфана и преднизолона.

4. Обосновать перспективность использования препарата гликозаминогликуронанов плаценты человека в клинике для устранения нарушений уровня ПОЛ, ГАГ, эндокринного статуса, вызванных преднизолоном и циклофосфаном.

Научная новизна. Проведенные исследования показали существенную роль дестабилизации обмена гликозаминогликанов в механизмах побочных эффектов циклофосфана и преднизолона на систе-

му кроветворения. Впервые показана возможность коррекции ряда побочных эффектов этих соединений препаратами ГАГ.

Практическая значимость. Результаты исследований демонстрируют возможность прогнозирования клинического течения гематологических заболеваний по выявленной зависимости между снижением уровня ГАГ и депрессией гемопоэза, позволяют обосновать перспективность дальнейших исследований сочетанного применения цитостатиков и иммуносупрессоров с препаратом гликозаминогликуранов, в результате которого может быть уменьшено побочное действие этих фармакологических средств.

Теоретические аспекты работы включены в преподавание курсов фармакологии, иммунологии и неврологии в Башкирском государственном медицинском университете.

Положения, выносимые на защиту:

1. В побочных эффектах терапевтических доз циклофосфана и преднизолонa существенное значение имеют нарушения обмена ГАГ, интенсивности процессов перекисного окисления липидов и состояния биомембран в организме.

2. Препарат гликозаминогликуранов плаценты человека следует рассматривать в качестве перспективного средства коррекции ряда побочных эффектов циклофосфана и преднизолонa.

3. Уровень эндогенных ГАГ в органах и тканях гемопоэза косвенно характеризует функциональное состояние кроветворения в организме.

Апробация работы. Основные положения диссертационной работы доложены на ежегодных научных конференциях студентов и молодых ученых БГМУ (Уфа, 1995, 1996), заседаниях общества фармакологов Башкортостана (Уфа, 1995, 1997), на Международном симпозиуме «Экология-95» (Уфа, 1995), на научной конференции БГМУ «Проблемы теоретической медицины» (Уфа, 1997).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 5 работ.

Структура и объем работы. Работа изложена на 171 странице машинописи, содержит 21 таблицу и 30 рисунков и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, четырех глав обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 234 источника, из которых 119 отечественных и 115 зарубежных авторов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты выполнены на 1300 белых неинbredных половозрелых крысах-самцах, 600 белых неинbredных мышах и 200 мышах ли-

нии СВА, полученных из питомника лабораторных животных РАМН «Рапполово».

В работе использовали препарат плацентарных гликозаминогликанов (ПГАГ) чистотой 95,5%, выделенный из плаценты человека.

Преднизолон (Пр) вводили в дозах 5 и 0,1 мг/кг подкожно 1 раз в сутки в течение 3 дней. При этом первая доза моделировала среднетерапевтическое, а вторая – заместительное воздействие (Сергеев П. В. и др., 1996). Циклофосфан (Цф) вводили в среднетерапевтической дозе 8 мг/кг по схеме, аналогичной таковой для преднизолона. Животные подопытных групп через 30 минут после введения преднизолона или циклофосфана получали внутривенно ПГАГ (по 10 мг/кг) или гепарин (по 50 ЕД/кг), который использовали в качестве препарата сравнения. Забор крови при изучении гематологических показателей, определении уровня конечных продуктов ПОЛ (малонового диальдегида (МДА)) (Стальная И. Д., Гаришвили, 1977), содержания ГАГ и уроновых кислот (УК) (Шараев П. Н. и др., 1989), кортизола, ТЗ и Т4 осуществляли на 1, 3, 6, 12, 24 ч и на 3, 6, 10, 14, 17 и 21-е сутки эксперимента. Для изучения гистологических показателей забор образцов осуществляли на 6-е и 21-е сутки опыта. Выделение ядерной, лизосомальной, микросомальной и цитозольной фракций проводилось с помощью стандартных методик (Финдлей Дж., 1990).

Морфо-функциональные показатели периферической крови (количество эритроцитов, лейкоцитов, ретикулоцитов; содержание гемоглобина, лейкоцитарная формула) изучали рутинными методами. При подсчете форменных элементов обращали внимание на наличие деструктивных форм меток, изменение их размеров и качественные модификации микроокружения. ГАГ в костном мозге и селезенке определяли по Gronowski S. J. et al. (1986). Резистентность эритроцитов к гемолитическому действию соляной кислоты определяли методом кислотных эритрограмм (Терсков И. А. и др., 1957). Влияние ПГАГ на спонтанную и индуцированную митогенами пролиферативную активность иммуноцитов оценивали в культурах клеток селезенки интактных и иммунизированных мышей линии СВА. О пролиферации культур судили по включению в ДНК клеток радиоактивной метки ³H-тимидина (Фримель Г., 1987). ГЗТ к ДНХБ изучалась на модели отека ушных раковин (Orzybilla B. et al., 1983).

Математическую обработку результатов исследования проводили на ПЭВМ IBM 486 DX5 с применением программного обеспечения Microsoft Excel.

На рисунках звездочкой (*) обозначены статистически достоверные различия с контрольной группой.

Результаты работы

Выполненные нами эксперименты показали, что парентеральное введение препарата плацентарных гликозаминогликуронанов значительно увеличивает содержание эндогенных ГАГ в гемопоэтических органах и тканях подопытных животных (рис. 1). Проведенные параллельно микроскопические исследования констатировали появление гликозаминогликанов в ядрах и цитоплазме стромальных клеточных элементов (клетки-предшественники, а также дифференцирующиеся фибро- и остеобласты) и только вслед за этим обогащение ими межклеточного матрикса, свидетельствующее об усилении синтеза именно эндогенных гликозаминогликанов (рис. 2).

Введение ПГАГ усиливало костномозговое кроветворение в целом, затрагивая все стадии дифференцировки клеток-предшественников кроветворения (особенно эритропоэза), и протекало на фоне усиленной пролиферации клеточных элементов стромы костного мозга при значительном возрастании объема микроциркуляции.

Препарат сравнения гепарин вызывал меньшую активацию кроветворения и не оказывал существенного влияния на стромальные элементы костного мозга. В селезенке при введении ПГАГ (но не гепарина) отмечалось некоторое уменьшение Т-зависимой зоны (Т-зоны) лимфоидных фолликулов при значительном увеличении Т-независимой зоны (В-зоны), свидетельствующее о стимуляции дифференциации В-звена иммунной системы. Эти данные подтверждаются результатами РБТЛ (комитогенный эффект ПГАГ на пролиферацию, индуцированную В-митогеном) и ГЗТ к ДНХБ (угнетение ПГАГ интенсивности реакций контактной аллергии).

Применение изучаемого полисахаридного препарата приводило к быстрому увеличению количества лейкоцитов, ретикулоцитов и гемоглобина в периферической крови подопытных крыс, которое сопровождалось постепенным нарастанием содержания эритроцитов и тромбоцитов, молодых форм нейтрофилов при относительном уменьшении присутствия эозинофилов и базофилов. К окончанию эксперимента сдвиги в лейкоформуле исчезали. Фармакологические эффекты препарата сравнения (гепарин) совпадали по направленности с последними ПГАГ, но были менее выраженными.

Изучение системы периферического эритрона (рис. 3) при введении ПГАГ выявило появление чрезвычайно устойчивых к гемолизу форм эритроцитов, не присутствующих в эритрограммах интактных животных, пул которых в течение эксперимента продолжал нарастать. Использование гепарина вызывало только две волны выброса молодых форм на 6-е и 17-е сутки опыта, что подтверждает литературные данные о наличии у гепарина гемостимулирующих свойств (Бельский М. С., 1993).

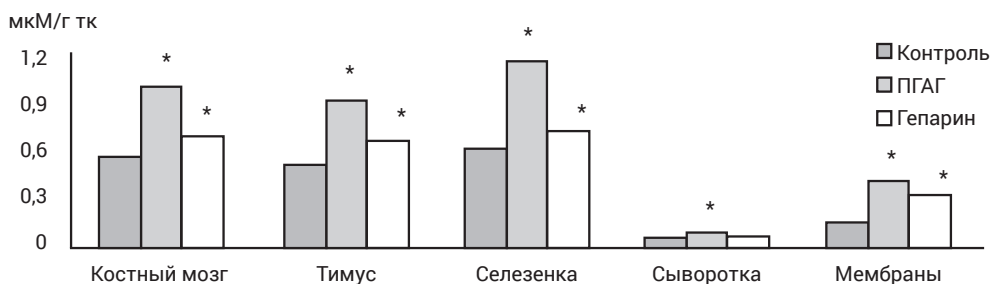


Рис.1. Влияние ПГАГ и гепарина на уровень МДА в гемопоэтических органах крыс

Изменение распределения эндогенного ГАГ в костном мозге и костных балках в норме и под влиянием ПГАГ или гепарина (в 10 полях зрения при увеличении х600)

Группа	Содержание ГАГ в мегакариоцитах костного мозга, %				Отложение ГАГ в костных балках, %	
	нет ГАГ	ГАГ в ядре	ГАГ в цитоплазме	в ядре и цитоплазме	ГАГ снаружи и внутри	диффузное окрашивание
Контроль (норма)	14,5 ±1,4	71,0 ±6,3	2,0 ±1,9	12,5 ±1,1	0,0 ±0,1	100,0 ±9,2
ПГАГ 10 мг/кг (6-е сутки)	11,5 ±1,2	51,0 ±5,1	13,5 ±1,2	24,1 ±2,2	52,2 ±5,1	48,3 ±4,0
ПГАГ 10 мг/кг (21-е сутки)	5,0 ±0,5	72,1 ±7,3	3,0 ±0,4	20,2 ±2,3	12,5 ±1,4	87,5 ±8,6
Гепарин 50 ЕД/кг (6-е сутки)	12,5 ±1,1	62,5 ±6,4	0,1 ±0,1	25 ±2,3	12,5 ±1,4	87,5 ±9,9
Гепарин 50 ЕД/кг (21-е сутки)	12,5 ±1,3	75,1 ±6,2	0,1 ±0,0	12,5 ±1,4	0,1 ±0,0	100,0 ±10,3

■ – данные достоверно отличаются от контрольных значений.

Эксперименты по изучению скорости включения ³H-тимидина в клетки и органы гемопоэтической системы показали ее значитель-

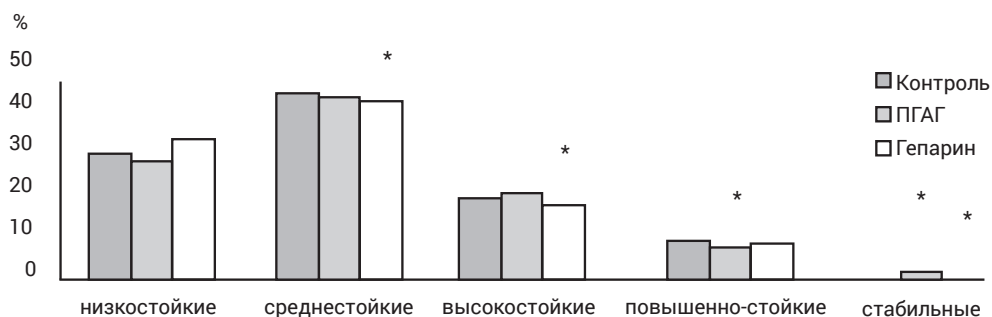


Рис. 2. Влияние ПГАГ и гепарина на резистентность эритроцитов крыс к гемолитическому действию соляной кислоты

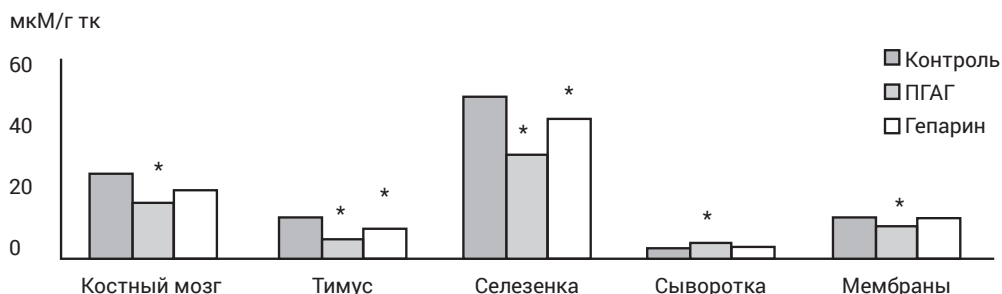


Рис. 3. Влияние ПГАГ и гепарина на МДА в гемопоэтических органах крыс

ное увеличение под воздействием ПГАГ, указывающее на интенсификацию синтеза ДНК, что подтверждает результаты морфологических исследований о повышении интенсивности пролиферативных процессов в этих органах. В этой ситуации представлялось необходимым оценить ответ на введение ПГАГ со стороны эндокринной системы в ее звеньях, взаимосвязанных как с пластическим обменом, так и с гемопоэзом. Эти соображения обусловили выбор в качестве объектов такого исследования уровни кортизола, трийодтиронина и тироксина.

Инъекции ПГАГ увеличивали содержание кортизола в сыворотке крови, по-видимому, за счет увеличения его синтеза надпочечниками (Михайлов Ю. М., 1966). Отмечено также стойкое повышение уровня ТЗ и снижение Т4, которое можно объяснить известным влиянием гормонов коры надпочечников на функционирование щитовидной железы, суть которого заключается в увеличении де-йодизации Т4 с образованием более активного ТЗ (Швец В. Н. и соавт., 1979). При исследовании влияния гепарина на содержание этих гормонов выявлена

однонаправленность его действия с ПГАГ, однако эффект гепарина был менее выражен по амплитуде и продолжительности. Влияние этого гликозаминогликана на содержание кортизола можно объяснить недавно открытой стимуляцией под его воздействием секреции АКТГ гипофизом (Ульянов А. М. и др., 1987; Шрейбер В., 1987). Вполне вероятно, что и другие препараты, содержащие ГАГ, способны аналогичным образом изменять гормональный статус организма.

В экспериментах по изучению распределения по органам и тканям меченого ¹²⁵I кортизола у крыс максимальное содержание этого гормона выявлено в сыворотке, меньшее – в форменных элементах крови, тимусе, селезенке и минимальное – в костном мозге. Введение ПГАГ увеличивало долю кортизола, связанного с клетками крови и костного мозга, значительно уменьшало его уровень в тимусе и практически не влияло на этот показатель в сыворотке крови и селезенке. Полученные данные свидетельствуют о существенном влиянии ПГАГ на характер и направленность процессов обмена и распределения кортикостероидов в центральных и периферических органах системы кроветворения, приводящих к активации процессов гемопоэза.

Рассмотрев влияние ПГАГ на систему гемопоэза в целом, можно констатировать, что этот препарат оказывает значительное стимулирующее влияние на костномозговое кроветворение, инициируя созревание клеток-предшественников при одновременной стимуляции стромы кроветворных органов. В пользу этого заключения свидетельствует вышеотмеченное нами улучшение состояния межклеточного матрикса. Усиление включения ³H-тимидина в кроветворные органы указывает на активацию процессов синтеза в них нуклеиновых кислот. Гистологическое изучение селезенки крыс, получавших ПГАГ, показавшее увеличение ширины «светлых центров», в сочетании с результатами РБТЛ позволяет констатировать наличие у препарата ГАГ В-митогенного эффекта.

ПГАГ и входящие в него подклассы кислых гликозаминогликанов, в том числе и гепарин, в модельной системе гомогената печени крыс дозозависимо уменьшали интенсивность одного из интегральных показателей тканево-клеточного гомеостаза – перекисного окисления липидов. При этом наибольший эффект в отношении этого показателя отмечался у ПГАГ в концентрации 10 мг/л, что подтверждает оптимальность выбранной дозы препарата (10 мг/кг) в экспериментах *in vivo* (рис. 3), показавших существенное снижение скорости ПОЛ в органах и тканях гемопоэза.

Введение животным преднизолона и циклофосфана вызывало у них снижение содержания ГАГ и повышение уровня урановых кислот в органах и тканях гемопоэза, нарушение распределения ГАГ в кроветворных, стромальных клетках и форменных элементах пери-

ферической крови. При применении циклофосфана отмечались более выраженные изменения содержания и обмена ГАГ, чем при введении преднизолона.

ПГАГ восстанавливал сниженный иммуносупрессорами уровень ГАГ в системе гемопоэза (рис. 4), сглаживал изменения концентрации УК и увеличивал содержание ГАГ в стромальных, молодых гемопоэтических клетках и межклеточном матриксе. Эффекты гепарина были менее выражены по интенсивности и продолжительности.

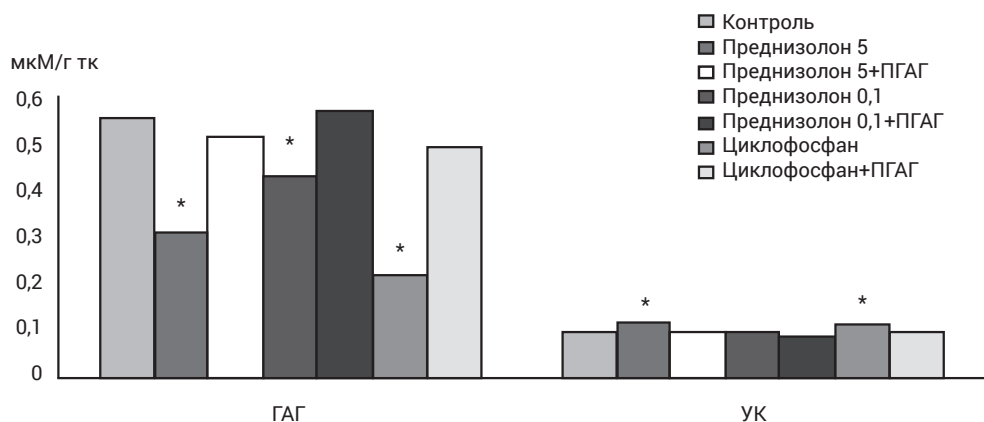


Рис. 4. Влияние ПГАГ на содержание ГАГ и УК в костном мозге на фоне циклофосфана или преднизолона

Изучение состояния костного мозга при воздействии преднизолона и циклофосфана показало изменение активности ростков кроветворения. Так, преднизолон в дозе 5 мг/кг вызывал стимуляцию эритроцитарного ростка кроветворения. Однако эти процессы происходили на фоне обеднения клеточного состава костного мозга и появления клеток – представителей патологического (макроцитарного) кроветворения, а также уменьшения количества полнокровных сосудов в костном мозге. Преднизолон в малой дозе вызывал некоторое увеличение количества клеток стромы костного мозга без нарушения лейко-эритробластического индекса.

Циклофосфан также значительно обеднял клеточное наполнение костного мозга, уменьшал количество полнокровных сосудов и содержание мегакариоцитов при снижении лейко-эритробластического индекса и появлении значительного количества гигантских клеток.

ПГАГ потенцировал усиление эритробластического кроветворения преднизолоном (5 мг/кг). Он стимулировал увеличение доли молодых (базофильных) форм нормобластов, стимулировал пролиферацию и стромальных механоцитов, уменьшал содержание гигантских

клеток. При этом нами также отмечалось увеличение более чем в 2 раза количества полнокровных сосудов в костном мозге. К окончанию эксперимента отмечалось выравнивание соотношений основных популяций клеток костного мозга с одновременной стимуляцией всех ростков кроветворения и стромальных клеточных элементов. ПГАГ на фоне преднизолона в малой дозе вызывал аналогичные изменения.

В группе, получавшей ПГАГ на фоне циклофосфана, отмечалось восстановление содержания молодых форм клеток миелограммы, мегакариоцитов и клеток стромы костного мозга. ПГАГ увеличивал количество клеток, находящихся в стадии митоза, при этом усиливалась микроциркуляция в костном мозге. К завершению эксперимента ПГАГ восстанавливал нормальное соотношение эритроидного и грануломоноцитарного ростков костного мозга с одновременной нормализацией состава стромы и клеток костного мозга (увеличение доли их молодых форм и уменьшение содержания гигантских клеток). Препарат сравнения гепарин имел ту же направленность действия на костный мозг, поврежденный иммуносупрессорами, однако менее выраженную.

Гистологическое исследование селезенки показало, что преднизолон в дозе 5 мг/кг вызывал длительно сохранявшееся уменьшение размеров В-зоны, и в меньшей степени Т-зоны лимфоидных фолликулов селезенки, при одновременном уменьшении количества митозов.

В малой дозе преднизолон проявлял реверсию своих эффектов, стимулируя количество митозов и увеличивая размеры «светлых» центров лимфоидных фолликулов. Однако этот эффект был кратковременным.

Циклофосфан уменьшал размеры лимфоидных фолликулов за счет уменьшения ширины Т-зоны. Одновременно происходило снижение количества митозов в селезенке в целом.

ПГАГ на фоне преднизолона (в дозе 5 мг/кг) восстанавливал количество митозов в селезенке, значительно увеличивал В-зону при уменьшении Т-зоны, что позволяет констатировать длительное В-митогенное действие ПГАГ.

При введении ПГАГ на фоне циклофосфана на все сроки опыта восстанавливалась ширина лимфоидных фолликулов, измененная цитостатиком. Количество митозов ПГАГ достоверно приводил к норме. Параллельно с этим, по сравнению с группой, получавшей цитостатик, увеличивалась ширина «светлых» центров и уменьшалась – Т-зоны, а также значительно увеличивалось количество клеток, находившихся на стадии митоза. Гепарин на фоне этих иммуносупрессоров несколько увеличивал количество митозов, не оказывая влияния на остальные показатели.

Изучение состояния периферической крови при воздействии ПГАГ на фоне иммуносупрессоров выявило, что при введении преднизолона в дозе 5 мг/кг достоверно увеличивался уровень ретикулоцитов, эритроцитов и гемоглобина с одновременным снижением содержания лейкоцитов. Изменялось и соотношение клеток лейкоформулы: к 6-м суткам отмечено увеличение доли сегментоядерных нейтрофилов, эозинофилов с уменьшением палочкоядерных нейтрофилов, а к окончанию эксперимента происходили обратные изменения. Преднизолон в меньшей дозировке повышал уровень ретикулоцитов, тромбоцитов, лейкоцитов (за счет палочкоядерных нейтрофилов с одновременным снижением эозинофилов), не изменял уровень гемоглобина в периферической крови. Циклофосфан, наоборот, вызывал стойкую ретикуло-, эритро-, лейко- и тромбоцитопению, а также в 2 раза снижал уровень гемоглобина в периферической крови. Одновременно с этим были отмечены изменения в лейкоформуле периферической крови (исчезновение молодых форм нейтрофилов с возрастанием старых). При сочетании ПГАГ с преднизолоном во всех дозах ПГАГ наблюдалось стойкое повышение количества ретикулоцитов, эритроцитов, нормализация уровня лейкоцитов и лейкоформулы периферической крови. Вместе с тем эффекты препарата ГАГ не затрагивали уровень гемоглобина в крови.

В комбинации с циклофосфаном ПГАГ проявлял антагонизм в отношении воздействия этого цитостатика на количество клеток в периферической крови: отмечалась нормализация уровня ретикулоцитов, эритроцитов, лейкоцитов. Положительное влияние ПГАГ на содержание тромбоцитов и гемоглобина, сниженное циклофосфаном, было менее выраженным. Гепарин на фоне введения иммуносупрессоров не оказывал существенного воздействия на содержание ретикулоцитов и лейкоцитов в периферической крови. Он лишь несколько восстанавливал уровни тромбоцитов, эритроцитов и гемоглобина, сниженные циклофосфаном.

Анализ изменений в системе эритрона (рис. 5) под воздействием циклофосфана показал, что в ней происходило длительное и значительное увеличение доли низко-стойких фракций эритроцитов с одновременным снижением более стабильных популяций эритроцитов. Эти сдвиги начинали уменьшаться лишь к окончанию эксперимента – 21-м суткам опыта.

Кислотные эритрограммы животных, получавших преднизолон в высокой дозе, в сравнении с группой, которой вводили циклофосфан, меньше отклонялись от нормы. При применении преднизолона в дозировке 0,1 мг/кг нами отмечались две волны повышения доли низко-стойких популяций к 6-м и 17-м суткам эксперимента. В остальные сроки опыта резистентность эритроцитов к гемолитическому действию

соляной кислоты находилась в пределах контрольных значений. Характерная для преднизолона общая тенденция к увеличению количества неустойчивых форм эритроцитов на фоне повышенного содержания ретикулоцитов, гигантских клеток и обеднения клеточного состава стромы костного мозга свидетельствует о неполноценности костномозгового кроветворения, приводящей к выходу в периферическую кровь незрелых, функционально неполноценных эритроцитов.

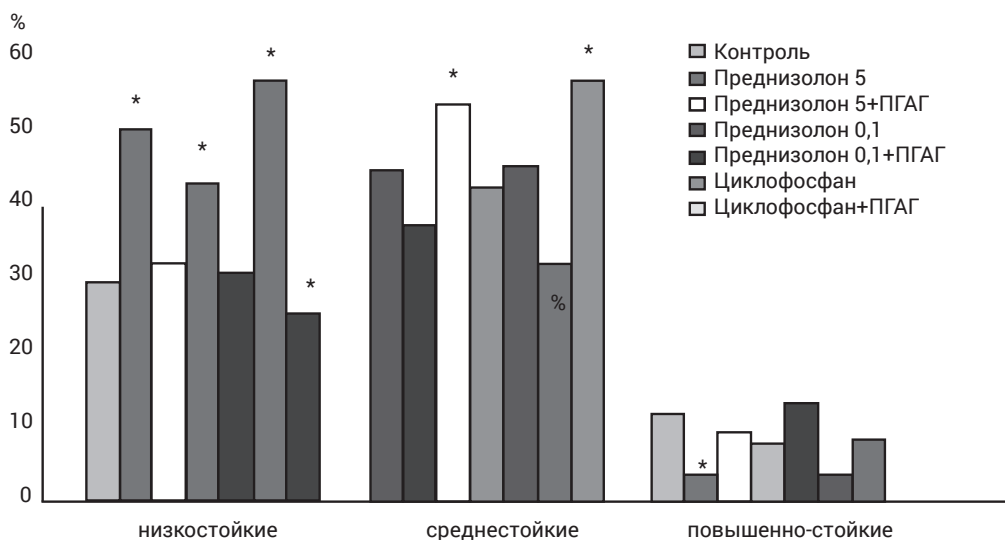


Рис. 5. Влияние ПГАГ на соотношение субпопуляций эритроцитов в норме и на фоне иммуносупрессии

По данным литературы (Гительзон И.И. и др., 1967), кислотная эритрограмма при воздействии экзогенных и эндогенных факторов, к которым можно отнести иммуносупрессивные воздействия циклофосфана и преднизолона, отражает не только изменения физиологического состояния эритроцитов, но и потенциальные возможности костномозгового кроветворения. При этом ее показатели часто значительно расходятся с показателями осмотической и механической эритрограмм, которые характеризуют только прочность эритроцитарной мембраны на разрыв (Гольдберг Д.И. и др., 1968). По-видимому, механизм снижения химической резистентности эритроцитов на фоне высоких доз преднизолона заключается в описанных ранее в литературе нарушениях им водно-электролитного баланса клеток крови, нарушением микровязкости эритроцитарной мембраны, ее проницаемости; изменением содержания в ней холестерина, уровня и конформации фосфолипидов и протеогликанов (Калинина Т.Т., 1979.;

Ланкин В. З., 1986; Козинец Г. И. и др., 1997). Также известно, что такими мембранными эффектами обусловлены тимолитическое и дегенеративное действия кортикостероидов на соединительную ткань, составляющую строму кроветворных органов (Сергеев П. В. и др., 1971; Постриганева Т. Н. и др., 1980; Соловьев Г. М. и др., 1987).

ПГАГ на все сроки опыта проявлял антагонизм в отношении эффектов циклофосфана: нормализовал изменения в низкостойкой популяции эритроцитов, вызывал увеличение числа среднестойких эритроцитов и восстанавливал высокостойкую популяцию в эритроцитозе.

Сочетание преднизолона (5 мг/кг) с ПГАГ приводило у крыс к достоверному повышению содержания на все сроки эксперимента среднестойких форм эритроцитов, что согласуется с вышеприведенными данными литературы. Несмотря на общее корригирующее действие ПГАГ на систему эритроцитов, измененного высокими дозами преднизолона, нами выявлено достоверное снижение высокостойкой популяции эритроцитов периферической крови крыс. ПГАГ, примененный на фоне воздействия малой дозы преднизолона, вызывал повышение низкостойкой фракции эритроцитов при одновременном сокращении популяции высокостойких клеток. Необходимо отметить, что на все сроки эксперимента ПГАГ потенцировал увеличение стабильной фракции эритроцитов.

Препарат сравнения гепарин, введенный в дозе 50 ЕД/кг на фоне циклофосфана, несколько удлинял протяженность эритрограммы. Применение гепарина в комплексе с преднизолоном незначительно увеличивало долю стабильных эритроцитов.

Изучение интенсивности включения меченого тимидина клетками гематопозитических органов показало, что преднизолон в малой дозе стимулировал включение меченого тимидина в клетки гематопозитических органов. ПГАГ (но не гепарин) усиливал это действие. Пр и Цф в иммуносупрессивных дозах снижали скорость включения изучаемой метки в органах и тканях, которая восстанавливалась при введении ПГАГ. Гепарин в аналогичном эксперименте был в два раза менее эффективен.

Таким образом, применение изученных иммуносупрессоров приводит к нарушению содержания и обмена ГАГ в гематопозитических органах и тканях, а также обеднению стромальных элементов костного мозга при умеренной стимуляции патологического кроветворения. Применение ПГАГ приводило к нормализации содержания и обмена этих гетерополисахаридов в гематопозитических органах и тканях, а также к восстановлению стромальных элементов костного мозга и нормального кроветворения в целом. Гепарин как препарат сравнения значительно уступал ПГАГ по своей терапевтической эффективности.

Преднизолон резко снижал включение меченого кортизола в кроветворные органы, с одновременным перераспределением его содержания в сыворотке и форменных элементах крови. ПГАГ на фоне преднизолона проявлял противоположное действие на этот процесс в органах гемо- и иммунопоэза: в костном мозге усиливал включение кортизола, одновременно с этим, ПГАГ действовал однонаправленно с преднизолоном – уменьшал включение меченого гормона в селезенке и тимусе.

При исследовании распределения меченого кортизола на субклеточном уровне было выявлено, что преднизолон уменьшал его включение в клеточную и субклеточные фракции. При введении ПГАГ на фоне преднизолона наблюдалось увеличение включения меченого кортизола в клеточные структуры вплоть до ядра клетки. Гепарин и гиалуроновая кислота действовали однонаправленно с ПГАГ, однако отмечалась их меньшая эффективность влияния на эти процессы. Исследование включения меченого кортизола в клеточные структуры позволяет сделать вывод о том, что ПГАГ значительно улучшает доставку кортизола к поверхности клетки, облегчает перенос его в клеточные структуры и транспорт кортизола к точке приложения его действия – ядру клетки. Полученные данные позволяют частично раскрыть механизм взаимодействия ГАГ со стероидными гормонами, а также прояснить причины потенцирования ими многих эффектов глюкокортикостероида. В связи с этим можно сделать вывод о потенциальной целесообразности одновременного назначения малых доз преднизолона с ПГАГ для усиления фармакологического эффекта этого гормонального препарата, что, вероятно, позволит значительно снизить его побочные эффекты.

При введении циклофосфана ПГАГ более эффективно, чем гепарин, корригировал изменения содержания гормонов, вызванные им в сыворотке крови (рис. 6).

Эксперименты по оценке влияния ПГАГ на интенсивность включения ³H-тимидина выявили его антагонизм по этому показателю с преднизолоном и циклофосфаном, что согласуется с наличием у препарата гематостимулирующих свойств. Таким образом, можно заключить, что ПГАГ является перспективным препаратом для коррекции и модуляции фармакологических эффектов цитостатиков и иммуносупрессоров.

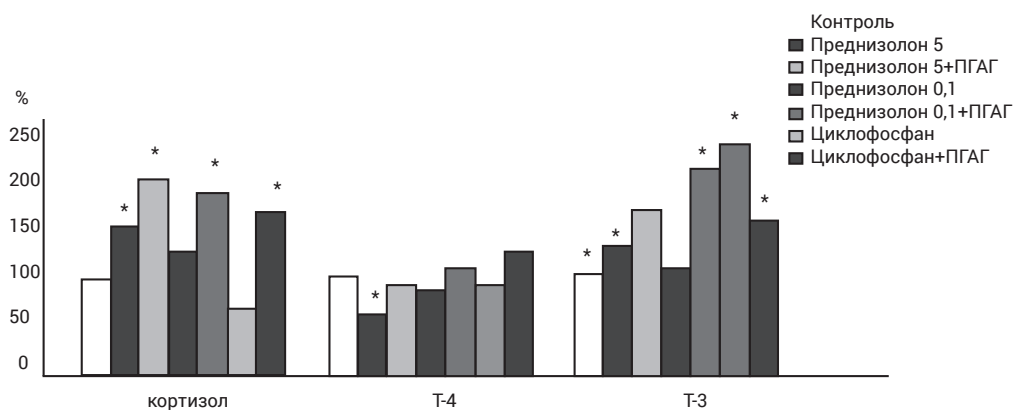


Рис. 6. Влияние ПГАГ на уровень ряда гормонов на фоне преднизолона и циклофосфана

В результате проведенных исследований в динамике подтверждено, что циклофосфан и преднизолон в терапевтических дозах вызывают существенное нарушение гомеостаза, подтверждаемое значительным снижением уровня гликозаминогликанов в органах и тканях гемопоэза. Выполненные исследования показали, что параметры содержания и обмена ГАГ в тканях достаточно четко и своевременно характеризуют их патологические изменения. На этом основании можно заключить, что показатели метаболизма ГАГ, определяемые в плазме крови и мембранах эритроцитов, вместе с другими дополнительными исследованиями могут использоваться в практической деятельности клинических лабораторий в качестве важного диагностического показателя для выявления различных вариантов патологии системы кроветворения. Не вызывает сомнений также перспективность дальнейшего изучения гликозаминогликанов в качестве средства профилактики и лечения нарушений гемопоэза.

Выводы

1. ПГАГ оказывает активирующее влияние на процессы обмена ГАГ и нуклеиновых кислот в органах гемопоэза, обеспечивает гормональную регуляцию этих процессов и стимулирует кроветворение, не вызывая при этом появления патологических форм клеток крови.

2. В модельных субклеточных системах, популяциях клеток иммунной системы и в условиях введения в интактный организм показано, что препарат кислых гликозаминогликанов плаценты человека снижает интенсивность процессов ПОЛ, обладает митогенным, коми-

тогенным действием в отношении клеток В-звена иммунной системы и выраженным противовоспалительным действием.

3. Цитостатическое и иммуносупрессорное действие циклофосфана проявляется активацией процессов ПОЛ и макроцитарного гемопоэза, нарушением метаболизма гликозаминогликанов и нуклеиновых кислот, приводящим к изменению гормонального статуса, повреждению системы эритрона, стромальных элементов гемопоэтических органов и кроветворения в целом.

4. Преднизолон повреждает строми кроветворных органов с угнетением в ней синтеза ДНК и гликозаминогликанов.

5. ПГАГ проявляет антагонизм в отношении повреждающего действия циклофосфана на кроветворение за счет стабилизации скорости ПОЛ, нормализации обмена гликозаминогликанов и нуклеопротекторов.

6. ПГАГ нивелирует негативное действие преднизолона на строми гемопоэтических органов.

7. Экспериментально обоснована целесообразность разработки на основе гликозаминогликанов новых лекарственных препаратов – стимуляторов гемопоэза.

Практические рекомендации

1. Препарат гликозаминогликуронанов плаценты человека перспективен для дальнейшего исследования в качестве потенциального корректора побочных эффектов противоопухолевых средств.

2. Определение параметров уровня ГАГ, интенсивности процессов их обмена, скорости ПОЛ, кислотной резистентности эритроцитов может быть использовано в клинике в качестве дополнительных прогностических тестов оценки состояния органов кроветворения в условиях воздействия неблагоприятных факторов.

Список научных работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Выявление иммуностропного действия у препарата плацентарных гликозаминогликанов//Материалы 60-й научной конференции студентов и молодых ученых БГМУ. – Уфа, 1995. – С. 4-5. (Корженевский А. А.).

2. Препараты плацентарных гликозаминогликанов модулируют влияние циклофосфана и преднизолона на процессы лейкопоэза // Материалы 60-й научной конференции студентов и молодых ученых БГМУ. – Уфа, 1995. – С.5–6.

3. Разработка лекарственных методов коррекции мембранотоксического действия экотоксикантов // Тез. докладов международного симпозиума «Экология-95». – 1995. – С. А-35. (Мышкин В. А., Башкатов С. А., Волкова Е. С. и др.)

4. Коррекция препаратом плацентарных гликозаминогликанов состояния мембран эритроцитов, измененных под воздействием циклофосфана и преднизолона // Материалы 61-й научной конференции студентов и молодых ученых БГМУ, – Уфа, 1996. – с.18. (Валинурова Ю. Р.).

5. Фармакологическая коррекция уровня гликозаминогликанов ряда органов и тканей системы гемопоэза, измененного воздействиями преднизолона // Материалы научной конференции «Проблемы теоретической медицины». – Уфа, 1997. – С.67–70. (Башкатов С. А., Медведев Ю. А.)

О.М. ВАСЕНЕВА

**Динамика
морфологических изменений
пересаженных под кожу тканей
плаценты, селезенки и щитовидной
железы в эксперименте**

(К проблеме тканевой терапии)

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Хабаровск 1958

Кафедра патологической анатомии и общей хирургии Хабаровского государственного медицинского института

Официальные оппоненты:

М.А. Хелимский, доктор медицинских наук, профессор

М.А. Самотейкин, кандидат медицинских наук, доцент

Защита состоялась 03.02.1958

Метод тканевой терапии, предложенный в 1933 г. академиком В.П. Филатовым, показав свою несомненную лечебную эффективность, быстро вышел за пределы офтальмологии, на почве которой он возник и развился. В дальнейшем тканевая терапия получила широкое применение во врачебной практике как метод неспецифической стимуляции и терапии при различных заболеваниях.

Разрабатывая проблему кератопластики и обладая высокой клинической наблюдательностью, В.П. Филатов подметил интересный факт – просветление бельм вокруг пересаженного трансплантата. Однако этот факт, многократно отмечаемый А.Ф. Шимановским, Эльшингом и его учениками, Коппом и другими, не привлек к себе их внимания. Основываясь на факте, известном в области культуры тканей, что подсадка к переставшей расти культуре ткани кусочка того же вида возобновляет и усиливает рост первой культуры, В.П. Филатов в 1933 г. высказал предположение, что в случае помутнения трансплантата следует поднять его жизнедеятельность путем подсадки рядом с ним консервированной на холоду роговицы, связав таким образом и феномен просветления бельма вокруг пересаженной роговицы при кератопластике.

Испытывая большие затруднения в получении энуклеированных глаз для пересадки роговицы и основываясь на наблюдениях А.Ф. Шимановского, Эльшнига, Коппа и др., применявших неконсервированный трупный материал, В.П. Филатов 6 мая 1931 г. начал проводить пересадку трупной роговицы.

В дальнейшем В.П. Филатов установил, что пересаженная трупная роговица, предварительно консервированная на холоду, оказывала более сильное просветляющее действие, чем свежая. Восстановление прозрачности бельм автор объяснял тем, что из нового трансплантата роговицы в первый поступают такие вещества, которые производят на него возбуждающее действие, что и ведет к усилению регенеративных процессов. Учитывая, что помутнения роговицы – бельма – являются следствием воспалительного процесса, пересадку стали применять при различных заболеваниях роговой оболочки.

Далее В.П. Филатов начал применять подсадку консервированной на холоду кожи при различных кожных заболеваниях, достигнув значительных успехов при лечении волчанки. Этот факт заставил предположить, что лечебный эффект свойственен и другим тканям. В.П. Филатов в монографии «Тканевая терапия» писал: «Я не ограничился применением для лечебной пересадки только роговичной тканью. Я стал применять с лечебной целью и различные другие ткани... и расширил круг применения их, т. е. стал применять тканевое лечение при различных заболеваниях организма» (1943, стр. 3).

Таким образом, открытие В. П. Филатовым тканевой терапии было исторически подготовлено предшествующим развитием биологии и медицины.

Заслуга В. П. Филатова состоит в том, что он и его ученики (И. А. Вассерман, Е. А. Вербицкая, И. Г. Ершкович, Е. А. Петросянц, Н. А. Пучковская, В. В. Скородинская и др.) впервые доказали целебные свойства тканей в клинике и эксперименте и создали новый метод лечения и стимуляции при различных заболеваниях.

Для метода тканевой терапии В. П. Филатов и его школа разработали способы приготовления, сохранения и применения тканей. Они предложили для подсадки различные гомо- и аутопластические ткани животного и растительного происхождения: кожу, плаценту, печень, мышцы, нервные стволы, сетчатку, брюшину, хрящ, слизистые и сосудистые оболочки, экстракты листьев растений (алоэ, осенние листья клена), отгон лиманной грязи, инъекции водных экстрактов, плаценты, листьев алоэ и т. д.

В последующие годы многие ученые и практические врачи, широко применяя лечебный метод подсадок тканей по Филатову, предложили некоторые видоизменения его способа как в приготовлении, сохранении тканей для подсадки, так и в технике их введения в организм больного.

Несмотря на модификации, методы применения тканей для подсадки по принципу можно объединить в следующие группы:

I. Применение консервированных тканей (В. П. Филатов – 1937–50, Г. Ф. Скосогоренко – 1941, Н. Ф. Гамалея – 1947, Д. П. Сабанеев – 1947, Г. Е. Румянцев – 1950, Г. Ю. Мильнер – 1950, Е. Ф. Клюквина – 1953 и другие).

II. Применение свежих тканей (Г. А. Бердичевский – 1937, А. П. Крымов – 1944, Д. Н. Думбадзе – 1945, Л. С. Хавкин – 1947, П. Е. Шкурман – 1950 и др.).

III. Применение химически обработанных тканей (Н. И. Краузе – 1940, И. Г. Бабенин – 1948, С. И. Ильенков – 1948, И. А. Полиевктов – 1948, Б. Л. Радзиховский – 1951 и др.).

IV. Применение тканей, высушенных путем дегидратации (Н. С. Харченко – 1945, М. Б. Фабрикант – 1947 и др.).

Величина имплантата, количество и сроки повторных подсадок различными авторами определяются по-разному. Так, Г. И. Сегаль и С. С. Северин (1950) определяют дозу подсаживаемой ими ткани щитовидной железы в 16–20 г на одну подсадку. П. И. Титова (1948), В. Н. Нехаева (1948), В. М. Угрюмов и М. С. Архангельский (1950), Б. А. Варсава (1951), Л. Л. Немец и М. Л. Хенвен (1952) применяли ткани весом от 2–3,5 до 4–5 граммов. З. С. Сосонкин и С. Я. Билинкис (1949) подсаживали ткани по методу Филатова размером 6–9 см², толщи-

ною 0,5 см; Л. С. Хавкин (1947) использовал имплантат величиною 4×5 и 1×2 см и т. д.

Количество подсадок колебалось от 1–2 до 9–15. При этом многое зависело от характера и степени выраженности патологического процесса, а также индивидуальных особенностей больных (возраст, сенсбилизация и т. д.). Так, для лечения трофических язв количество подсадок, необходимых для полного терапевтического эффекта, колебалось от 1 до 8 (Л. С. Хавкин – 1947, П. И. Титова – 1948, А. А. Циома – 1949), при стриктурах уретры – от 2 до 4 (А. В. Айвазян – 1950), стриктурах пищевода – от 3 до 12 (С. А. Баккал и Л. Б. Школяр – 1950). Количество подсадок для лечения язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки было в пределах от 2 до 6 (А. П. Крымов – 1944, Б. В. Коржевин – 1953 и др.): заболеваний кожи – 3–4, а в отдельных случаях – 9–12 (Е. Л. Зубченко – 1953, Ю. В. Королев – 1953); травматической эпилепсии – до 10 (В. М. Угрюмов и М. С. Архангельский – 1950) и т. д.

Из приведенных выше данных видно, что одной подсадки для достижения терапевтического эффекта и закрепления его далеко недостаточно, необходимо повторять их.

В вопросе об интервалах между повторными подсадками до настоящего времени нет единого мнения. Эти сроки широко колеблются от 1–2 недель (А. П. Крымов – 1944, В. Н. Нехаева – 1948, А. А. Циома – 1949, А. В. Айвазян – 1950, М. Б. Фабрикант и Н. С. Харченко – 1950 и другие), до 3–4 недель и более (Л. С. Хавкин – 1947, Е. С. Фридман – 1948, С. А. Баккал и Л. Б. Школяр – 1950, Н. Т. Скринский – 1953). Применение инъекционного метода позволяет более точно установить дозировку вводимого препарата. Промежутки времени между отдельными инъекциями определяются от 2–3 до 7–8 дней. Количество инъекций, необходимое для получения эффекта, колеблется от 2–3 до 15–30. Повязки с тканевыми мазями, применяемые при лечении язв и ран, А. Г. Сосновский (1950), А. И. Окулова (1950) рекомендуют сменять через 2-3-6-7 дней.

Рожденный офтальмологией метод тканевой терапии оказался ценным и для других отраслей клинической медицины. Накопленный большой фактический материал свидетельствует о терапевтической эффективности этого метода при заболеваниях глаз, нервной системы, кожных, внутренних, хирургических, гинекологических, детских и других заболеваниях.

Почти все работы, посвященные тканевой терапии, в основном касаются вопросов клинического применения, механизма действия и характера наступающих при ней биохимических сдвигов в организме.

Однако здесь остается еще много неясного. До сих пор полностью не решен вопрос о химическом составе «биогенных стимуляторов» (В. П. Филатов), недостаточно клинически и экспериментально изучен

вопрос об изменениях в организме человека, наступающих после подсадов тканей. Также недостаточно теоретически обоснован и механизм действия тканевой терапии.

Интересующие нас вопросы о динамике морфологических изменений как в самом имплантате, так и характере реакции окружающих тканей на имплантат в литературе освещены сравнительно мало. Между тем изучение этих вопросов является важным, с одной стороны, потому, что они являются частью большой медико-биологической проблемы тканевой терапии, с другой – имеют практическое значение, так как позволяют сделать выводы о более целесообразных сроках повторных подсадов, тем более что эти сроки различными исследователями порою выдвигаются эмпирически или на основании только клинических впечатлений.

При изучении литературы, посвященной динамике морфологических изменений подсаженных тканей у человека, мы встретились лишь с одной работой А. И. Зеленского (1948). А. И. Зеленский впервые изучил динамику изменений ткани плаценты, приготовленной по методу В. И. Филатова при ее имплантации больным детям. По данным автора, ранние гистологические изменения сводятся к аутолизу белковой жидкости интервиллозных пространств и ее последующему рассасыванию. С 5–6-го дня наступает аутолиз самой пересаженной ткани с последующим ее рассасыванием. С удлинением срока процессы аутолиза нарастают, плацента теряет свою структуру и превращается в однородную массу. Аутолиз идет неравномерно, наряду с аутолитическими процессами встречаются участки, сохраняющие морфологические признаки ткани. На границе с окружающей тканью отмечаются скопления лейкоцитов и «гигантских клеток инородного тела», которые, как полагает автор, принимают участие в процессах рассасывания плаценты.

М. Н. Торопова и Н. В. Цукерман (1952) указывают, что полное рассасывание тканей наступает к 50-му дню после подсадки, часть имплантата может прорасти сосудами, вокруг развивается реактивное воспаление. Ткань после высушивания и на 6–8-й день после подсадки сохраняет свою структуру. Она окружена лейкоцитами, макрофагами и гистиоцитами. В прилежащей зоне – явления дистрофии плаценты.

Э. К. Татеосова (1953) на основании своих наблюдений приходит к выводу, что изменения в кусочках тканей при подсадках наступали только через 3 месяца, когда кусочки превращались в детрит. Что же касается рассасывания тканей, то полный процесс его не наступает даже к 6 месяцам пребывания кусочка у реципиента (кролика). Со стороны окружающих тканей реакция «на подсадку» происходит по типу инкапсуляции инородного тела без особых воспалительных инфильтратов, но с образованием «гранулем инородного тела».

З. Е. Хохлова (1954) пыталась на основании морфологических исследований внутренних органов при подсадках кусочков ткани селезенки и кожи найти объяснение механизму действия тканевой терапии. Автор указывает, что тканевая терапия оказывает как общее, так и местное влияние на патологический процесс. Местная реакция тканей на подсаживаемый кусочек была представлена лейкоцитарным валом (в первые 1–3 дня), позже – через 3–7 дней – грануляционным валом и в конце 3-й недели – образованием соединительнотканного рубца. З. Е. Хохлова отмечает, что наиболее яркое выражение положительного эффекта при тканевой терапии имеет место на 7–21-й день, начиная с 1–3-го дня подсадки.

Цзоу Энь-ло и Ван Сы-гун (1945) морфологическим методом оценивали эффективность тканевых подсадов в эксперименте. Ими указано, что максимальное действие подсадов наступает на 14-й день, начиная с 3-го дня, затем к 21-му дню оно заметно снижается.

Описанные различными авторами гистологические изменения в имплантате и окружающих тканях в принципе не противоречат друг другу. Имеется лишь некоторая разница в сроках рассасывания и образования соединительнотканной капсулы вокруг имплантата. Так, сроки рассасывания тканей, по данным М.Н. Тороповой и Н.В. Цукермана (1952), равны 50 дням, О.П. Афанасьевой (1940) – 135 дням, Э.К. Татеосовой иногда даже через 6 месяцев не наблюдалось полного рассасывания. Сроки организации кусочка и образования вокруг соединительнотканной капсулы, по данным З. Е. Хохловой (1954), равны 21–30 дням, Э.К. Татеосовой (1953) – от 15 дней до 3 месяцев и т. д.

К недостаткам морфологических работ большинства авторов относится то, что они очень мало пользовались другими тестами объективного исследования, какими являются изучение гематологических сдвигов у подопытных животных, температурной реакции, клинических проявлений местной реакции и т. д.

Учитывая, что вопросы динамики морфологических изменений имплантата и сроки повторных подсадов в литературе освещены недостаточно, мы поставили перед собой задачу проследить динамику морфологических изменений при подсадках тканей плаценты, селезенки и щитовидной железы с учетом влияния их на здоровый организм экспериментальных животных – кроликов.

Нами проведено экспериментально-морфологическое изучение динамики гистологических изменений пересаженных под кожу кроликов кусочков гетерогенных тканей плаценты, селезенки и щитовидной железы, приготовленной по методу В.П. Филатова. Помимо изучения морфологических изменений имплантата и характера реакции окружающих тканей, проводилось клиническое наблюдение за животными (общее состояние, температурная реакция, динамика морфоло-

гического состава периферической крови, вес, местные проявления и т. д.). Это позволило в известной мере выявить реакцию организма здоровых животных на тканевые подсадки.

Сопоставляя морфологические данные с общими и местными изменениями организма животных в различные сроки после имплантации тканей, мы смогли установить время наиболее активного влияния тканевых подсадок, а также выявить некоторые критерии относительно сроков повторных подсадок.

С целью сравнительной оценки данных, полученных нами в эксперименте, а именно: гематологических сдвигов периферической крови, температурной реакции и местных проявлений, мы использовали 26 историй болезни 25 больных, находившихся на лечении в клиниках Хабаровского мединститута.

Всего нами проведено три серии опытов.

I серия состоит из экспериментов на 23 животных, которым произведена подсадка консервированной ткани плаценты с последующим широким иссечением имплантата в сроки от 5 до 39 дней.

II серия охватывает опыты на 21 животном, которым была произведена подсадка консервированной ткани селезенки с последующим широким иссечением имплантата в сроки от 6 до 104 дней.

В III серии использовано 20 животных, которым произведена подсадка консервированной ткани щитовидной железы с последующим широким иссечением имплантата в сроки от 5 до 65 дней.

Ткань плаценты мы получили из центрального родильного дома и родильного отделения 301-го военного госпиталя г. Хабаровска от рожениц в возрасте 23–29 лет; ткань селезенки – на бойне Хабаровского мясокомбината при убое крупного рогатого скота 6-летнего возраста; щитовидные железы – в судебно-медицинской экспертизе у лиц молодого возраста (17–19 лет), погибших от травмы или в связи с другими несчастными случаями и после смерти которых прошло не более 10 часов.

Забор материала, приготовление и подсадка производились по методу В. П. Филатова согласно инструкции (приказ министра здравоохранения СССР № 100 от 1 февраля 1951 года).

Размер подсаживаемого кусочка – 1×1×0,5 см.

Подопытных кроликов подбирали примерно одинаковых по возрасту и весу. Животные доставлялись для эксперимента за 10–15 дней с тем, чтобы они могли адаптироваться к новой для них обстановке. За 3–4 дня до подсадки в области передне-боковой поверхности грудной клетки эпилировались волосы, производились термометрия, взвешивание и общий анализ крови.

Подсадки проводились в асептических условиях. По передней подмышечной линии у края реберной дуги (слева или справа) рассекалась кожа на протяжении 1,5–2 см. Затем тупым путем с помощью

пинцета проходили подкожно, несколько кзади и вверх, образуя таким образом карман длиной в 3–4 см, куда вводили кусочек ранее приготовленной ткани. На кожу накладывали 2 шелковых шва.

После подсадки проводили наблюдения за общим состоянием животных, реактивными изменениями кожи над имплантатом, измеряли температуру, следили за изменениями веса, изучали динамику морфологических изменений крови. Нами в динамике отмечались и изменения самого имплантата (его размеры, консистенция, степень подвижности).

Швы снимали чаще на 6–8-й день после подсадки. Операционная рана всегда заживала первичным натяжением.

По истечении определенных сроков (от 5 до 104 дней) для изучения сущности морфологических изменений имплантата и окружающих его тканей нами производилось широкое иссечение подсаженного кусочка ткани.

Весь материал для гистологического изучения фиксировался в растворе формалина возрастающей крепости (8-10-12%) в течение 4–5 дней. Из взятого материала вырезали несколько кусочков (2-3-5), которые в дальнейшем проводили через спирты и заливали в целлоидин по общепринятой методике. Учитывая, что имплантат имеет тенденцию крошиться и то, что в первые дни после подсадки он интимно не соприкасается с окружающими его тканями, мы, для проводки через спиртовую батарею, зашивали вырезанный кусочек в марлю в виде мешочка. Окраску срезов производили гематоксилин-эозином, по Ван Гизону, на железо, на жир (судан III)

Анализ первой серии опытов с подсадкой ткани плаценты позволил выявить следующее:

1. Общее состояние животных после подсадки ткани плаценты существенно не изменялось.

2. Температурная реакция закономерных изменений не претерпевала.

3. В первые 5–6 дней у большинства кроликов отмечалось некоторое падение весовых показателей, но уже к 10–13-му дню у животных восстанавливался вес.

4. Кожа над имплантатом у 7 кроликов не изменялась, а у 16, чаще в первые 2–6 дней, была гиперемированной.

5. Консистенция имплантата на протяжении эксперимента у большинства кроликов была эластичной, плотной.

6. Подвижность имплантата ограничивалась в различные сроки пребывания его в организме на 5–18-й день. В первые дни подсадки у 21 кролика из 23 имплантат был подвижным.

7. Размеры имплантата в первые дни после подсадки существенно не изменялись. Уменьшение размеров его отмечено с 11–14-го, чаще – с 18–23-го дня.

8. Процентное содержание гемоглобина увеличивалось на 4-12-27 % обычно в первые 20 дней после подсадки. В более поздние сроки эти показатели снижались, но все же были выше исходных.

9. Количество эритроцитов в первые 20 дней заметно увеличилось. В сроки 25-30-39 дней число их уменьшилось, но было выше исходных цифр.

10. Число лейкоцитов после подсадки нередко незначительно увеличивалось. У 6 кроликов отмечено регулирующее действие тканевых подсадов при лейкоцитозе или лейкопении, наблюдававшихся до подсадов.

11. Каких-либо закономерных изменений со стороны цветного показателя, РОЭ и лейкоцитарной формулы нами не отмечено.

12. Интимное соприкосновение имплантата с окружающими его тканями отмечено чаще на 15-й день и в более поздние сроки пребывания его в организме кролика.

13. Процессы рассасывания имплантата начинаются с периферии его с 10-го, а чаще – с 15-го дня; ткань плаценты на периферии была представлена тенями ворсин хориона, которые располагались среди ядерного детрита и лейкоцитов. В центральных отделах имплантата отмечались рассасывание жидкости интервиллезных пространств, гемогенизация белка. К 20–25 дням среди явно некротизованной ткани плаценты в центре встречались участки, состоящие из ворсин хориона, сохранивших свое строение. При сроке имплантации в 30–39 дней ткань плаценты полностью подвергалась аутолизу с едва различимыми тенями ворсин хориона.

14. Изменения в окружающих имплантат тканях характеризовались:

- на 5-й день – картиной реактивного воспаления;
- на 10-й день – образованием двуслойного вала, состоящего из внутреннего лейкоцитарного и наружного – грануляционного слоев;
- на 15–20-й день – образованием двуслойной соединительнотканной капсулы, состоящей из внутреннего слоя, построенного из грануляционной ткани с наличием гигантских клеток «инородного тела» и наружного, построенного из грубой волокнистой ткани;
- на 25-й день – образованием двуслойной соединительнотканной капсулы с преобладанием наружного слоя, состоящего из грубой волокнистой ткани;
- на 30–31-й день – капсула в основном состоит из мощного слоя грубой волокнистой соединительной ткани, лишь внутренняя часть ее в виде полоски носит характер грануляционной ткани;

- на 39-й день – образованием мощной соединительнотканной капсулы, построенной из грубой волокнистой ткани.

Анализируя данные, полученные нами во второй серии опытов с подсадкой ткани селезенки, установлено:

1. Общее состояние кроликов после имплантации ткани селезенки существенно не изменялось.

2. Температурная реакция закономерных изменений не претерпевала.

3. В первые 6 дней у ряда животных имело место некоторое падение веса, но к 10–15-му дню у большинства кроликов отмечалось не только восстановление, но и увеличение весовых показателей.

4. Кожа над имплантатом у 4 кроликов не изменялась, у остальных она была гиперемирована, чаще – в первые 2–5 дней.

5. Консистенция имплантата на протяжении эксперимента была эластичной, плотной.

6. Подвижность имплантата у 19 кроликов из 21 ограничивалась в сроки от 5 до 20 дней. В первые дни после подсадки он был легко подвижным.

7. Размеры имплантата в первые дни после подсадки заметно не изменились. Уменьшение размеров его отмечено с 14–19-го дня и в более поздние сроки.

8. Процентное содержание гемоглобина у большинства кроликов увеличивалось на 3–20%, чаще – в первые 20, иногда 30 дней. Позже эти показатели снижались, но были выше исходных цифр.

9. Количество эритроцитов в первые 20–30 дней увеличивалось и, несмотря на снижение в более поздние сроки пребывания имплантата в организме кроликов, число их было выше исходного.

10. Число лейкоцитов после подсадки ткани селезенки в первые дни увеличивалось, но лейкоцитоз отмечался редко (у 3 кроликов, в том числе у одного – с нагноением, у другого – с секвестрацией имплантата). У 7 кроликов отмечено регулирующее влияние тканевой подсадки при имевшихся до имплантации лейкопении или лейкоцитозе.

11. Цветной показатель, РОЭ и лейкоцитарная формула закономерным изменениям не подвергались.

12. Интимное соприкосновение имплантата с окружающими тканями отмечено с 11-го дня и в более поздние сроки.

13. Процессы рассасывания имплантата начинаются с периферии на 11-й день пребывания его в организме кролика и характеризуются лейкоцитарной инфильтрацией, полями гомогенизации ткани селезенки, наличием вблизи них «гигантских клеток инородного тела». Наряду с этим еще на 21-й день в центре встречаются участки, где фолликулы и трабекулы сохраняют свое строение. В сроки свыше 33 дней имплантат селезенки подвергся полному некрозу, однако трабекулы,

несмотря на это, контурируются в виде теней на 46-й, а у одного кролика – на 103-й день имплантации.

14. Изменения в окружающих имплантат тканях были представлены:

- на 6-й день – картиной реактивного воспаления с образованием лейкоцитарно-грануляционного вала;
- на 11-16-21-й дни – образованием двуслойной капсулы с преобладанием в последней внутреннего слоя, состоящего из грануляционной ткани;
- на 33-46-48-59-й дни – образованием вокруг имплантата мощной соединительной капсулы, с сохранением в отдельных случаях небольшой внутренней прослойкой грануляционной ткани;
- на 103–104-й день капсула представлена мощным слоем волокнистой соединительной ткани.

Гигантские клетки «инородных тел» обнаружены нами в сроки с 11-го по 59-й день пребывания имплантата в организме кролика, причем скопления их обнаружены вблизи гомогенизированной ткани селезенки и в тех участках, где нет еще хорошо сформированной капсулы.

Эксперименты, проведенные в третьей серии опытов с подсадкой ткани щитовидной железы, показали:

1. Общее состояние большинства животных после подсадки существенно не изменялось.

2. Температурная реакция закономерных колебаний не претерпевала.

3. Вес в первые 5 дней иногда снижался. В сроки от 10 до 30 дней наблюдалось наиболее интенсивное повышение показателей веса.

4. Кожа над имплантатом у 8 кроликов не изменялась. У 12 кроликов отмечалась гиперемия ее и инъекция сосудов, чаще в первые 3–6 дней.

5. Консистенция имплантата у 19 кроликов из 20 на всем протяжении эксперимента оставалась эластически плотной.

6. Имплантат в первые дни после подсадки был легко подвижным. Подвижность его ограничивалась на 6–16-й день, а в более поздние сроки он смещался только с кожей.

7. Размеры имплантата заметно уменьшались чаще с 20-го дня.

8. Процентное содержание гемоглобина увеличивалось на 4–13% в первые 7–20 и иногда – 25 дней. В более поздние сроки гемоглобин хотя и снижался, но оставался выше показателей исходных.

9. Количество эритроцитов заметно увеличивалось на 7–25-й день имплантации. Несмотря на снижение числа их в более поздние сроки, цифры были выше первоначальных.

10. Число лейкоцитов в первые дни после подсадки нередко повышалось. У 6 кроликов отмечено регулирующее действие подсадки на имевшиеся до нее лейкоцитоз или лейкопению.

11. РОЭ, цветной показатель и лейкоцитарная формула закономерных изменений не претерпевали. Можно лишь указать на некоторое увеличение в ряде случаев числа нейтрофильных лейкоцитов в первые дни после подсадки.

12. Интимное соприкосновение имплантата с окружающими его тканями гистологически отмечено на 12-й день и в более поздние сроки.

13. Процессы рассасывания имплантата начинаются с периферии. Так, в первые 5–14 дней ткань щитовидной железы то в большей, то в меньшей степени продолжала сохранять присущее ей строение. Но уже в эти сроки процессы рассасывания имплантата представлены участками гомогенизации и скоплением лейкоцитов и лимфоидных клеток по периферии его.

Начиная с 20–22-го дня имплантат подвергается все большему некрозу, среди массы которого кое-где сохраняются группы, а чаще отдельные контуры или нечеткие тени фолликулов. По удлинению сроков процессы некротизации еще более выражены и к 65-му дню ткань щитовидной железы омертвела полностью без признаков ее строения. Более длительное время сохраняла строение строма с сосудами.

14. Изменения в окружающих имплантат тканях были следующие:

- на 5-й день – воспалительная инфильтрация и участки кровоизлияний (последние являются следствием оперативного вмешательства);
- на 10-й день – образование грануляционной капсулы;
- на 12-14-20-22-й день – формирование двуслойной соединительнотканной капсулы с явным преобладанием внутреннего, грануляционного слоя;
- на 25–28-й день – капсула продолжала сохранять двуслойное строение, но с более выраженным наружным слоем, построенным из грубой волокнистой соединительной ткани;
- на 30-35-45-53-65-й день – капсула была построена из волокнистой соединительной ткани. В некоторых случаях внутренняя поверхность капсулы была представлена нежной полоской грануляционной ткани.

Процессы организации имплантата отмечены нами у 9 кроликов, что превышает частоту этого процесса в сериях опытов с подсадкой ткани плаценты и селезенки.

Изучение клинического материала (историй болезни) показало:

1. У 6 из 25 больных особых колебаний температуры после подсадки не отмечалось, она оставалась в пределах исходных, чаще

нормальных цифр. У 13 больных наблюдалось некоторое повышение температуры в первые дни подсадки, хотя у многих из них и до нее вечерняя температура была иногда субфебрильной.

2. У 11 больных после подсадки отмечено повышение процентного содержания гемоглобина, у 10 гемоглобин оставался в пределах исходных цифр. Лишь у 4 больных имелось небольшое понижение его количества, причем у 3 на 3–4%, а у больной туберкулезным перитонитом – на 10%.

3. У большинства больных (10 из 17¹) имело место повышение числа эритроцитов. У 4 больных число их оставалось в пределах исходных цифр, лишь у 3 больных имело место снижение их числа, в том числе у больной туберкулезным перитонитом.

4. Снижение количества лейкоцитов после подсадки имелось у 18 больных, а увеличение без лейкоцитоза – у 6 больных. У 5 больных отмечено регулирующее влияние тканевых подсадок при имевшемся до того лейкоцитозе.

5. У 11 больных после подсадки наблюдалось замедление РОЭ, причем у 5 оно было весьма заметным – в пределах 14–27 мм/ч., у 8 больных она особых изменений не претерпела и у 4 ускорилась.

6. Изменения лейкоцитарной формулы были разнообразными. Так, у 7 больных она оставалась без особых изменений или с незначительными колебаниями. У 5 больных имело место увеличение числа сегментированных лейкоцитов на 5–20% за счет уменьшения лимфоцитов. У 10 больных число сегментированных снизилось на 8–22% в основном за счет увеличения лимфоцитов. У 10 больных имело место увеличение моноцитов на 3–7%, а у 6 больных – числа эозинофилов на 3–10% с переходом в эозинофилию у 4 (7, 10, 14 и даже 23%), у 3 больных наступила нормализация числа эозинофилов. В ряде случаев после подсадки исчезали клетки Тюрка и юные формы.

Итак, на основании клинико-анатомического анализа собственного материала мы пришли к заключению, что тканевые подсадки благотворно влияют на организм реципиента, независимо от вида подсаживаемой ткани. Проведенные нами эксперименты позволяют расценивать тканевую терапию как неспецифическую терапию со сложным механизмом действия.

Наши наблюдения вполне совпадают с наблюдениями ряда авторов, которые указывают, что наибольший эффект при подсадках тканей выявляется в первые 14–20 дней после имплантации.

Изучая динамику гистологических изменений имплантата и окружающих его тканей и учитывая влияние подсадок на организм экспериментальных животных в различные сроки, мы считаем повторные

¹ У 8 больных эти данные в историях болезни отсутствуют.

подсадки целесообразнее производить в среднем через 3 недели. К этому времени вокруг имплантата образуется мощная соединительная капсула, безусловно препятствующая более активному всасыванию продуктов разрушения подсаженной ткани.

Выводы

1. Тканевая терапия является методом неспецифической стимуляции и оказывает благотворное влияние на организм реципиента, независимо от вида подсаживаемой ткани.

2. Общее состояние животных после подсадки ткани продолжает оставаться вполне удовлетворительным. Температурная реакция существенно не изменялась. Несмотря на некоторое падение веса в первые 5–6 дней, в последующем кролики уверенно прибавляют в весе.

3. Местные проявления характеризуются: гиперемией кожи над имплантатом в первые 2–5 дней после подсадки; ограничением подвижности подсаженного кусочка на 6–12-й день; постепенным уменьшением его в размере, начиная с 18–24-го дня.

4. Показатели красной крови (процентное содержание гемоглобина и число эритроцитов) в первые 15–20 дней, а иногда и до 25-го дня пребывания имплантата в организме экспериментальных животных, как правило, увеличиваются. Начиная с 25-го дня и в более поздние сроки цифры их уменьшаются, хотя и остаются несколько выше исходных.

5. После подсадки ткани отмечается некоторое увеличение числа лейкоцитов. РОЭ и лейкоцитарная формула существенных и закономерных изменений не претерпевают.

6. Тканевые подсадки обладают регулирующим действием в случаях, имевшихся до имплантации лейкоцитоза или лейкопении.

7. Анализ историй болезни с подсадками различных видов тканей указывает на идентичность изменений, независимо от вида подсаживаемой ткани, а также подтверждает ряд положений, полученных нами в эксперименте, касающихся, главным образом, изменений со стороны красной крови и регулирующего действия подсадок в случаях имевшегося до них лейкоцитоза.

8. Процессы рассасывания имплантата начинаются с периферии и характеризуются гемогенизацией этих участков, лейкоцитарной инфильтрацией их и образованием в прилегающих к нему тканях гигантских клеток «инородного тела». Соединительнотканьные элементы (ворсины хориона, трабекулы, строма фолликулов) длительное время продолжают сохраняться в виде теней среди некротизированных масс имплантата.

9. Изменения в окружающих имплантат тканях сводятся к асептическому реактивному воспалению в первые 5–6 дней, которые к 10-му дню сменяются образованием лейкоцитарно-грануляционного или грануляционного вала. К 15-му дню формируется двуслойная капсула, состоящая из мощного внутреннего грануляционного и менее выраженного наружного фиброзного слоев. Такое строение капсула сохраняет на 20-й и реже – 25-й день пребывания имплантата в организме животного. Позже она если и сохраняет двуслойное строение, то соотношение слоев становится обратным и капсула постепенно приобретает волокнистый соединительнотканый характер.

10. Эффективное влияние тканевых подсадок достигает максимума в первые 20 дней имплантации и постепенно уменьшается, по мере образования вокруг подсаженного кусочка ткани соединительнотканной фиброзной капсулы, начиная с 25–30-го дня.

Таким образом, повторные подсадки тканей, приготовленных по методу академика В.П. Филатова, целесообразнее производить в среднем через 20 дней (3 недели).

Работа состоит из основного текста, изложенного на 283 страницах машинописи. Имеется альбом с 62 микрофотографиями, иллюстрирующими данные текста. Автором использовано 378 литературных источников. В приложении даны тексты 34 протоколов опытов с 26 микрофотографиями к ним.

Основной материал диссертации опубликован в «Трудах юбилейной научной сессии Хабаровского медицинского института, посвященной 40-летию Великой Октябрьской социалистической революции», сборник XVI, 1958.

Работа доложена на заседании научного общества патологоанатомов г. Хабаровска.

**ТКАНЕВАЯ ТЕРАПИЯ.
ПЛАЦЕНТА**

Раздел III.

ОФТАЛЬМОЛОГИЯ

РАМИ НТЕФЕ

**Ретросклеропломбаж
взвесью плаценты
при близорукости и дегенеративных
заболеваниях сетчатки и некоторые
стороны механизма
его действия**

14.00.08 – Глазные болезни

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Одесса 1992

Работа выполнена на кафедре глазных болезней Крымского ордена Трудового Красного Знамени медицинского института

Научный руководитель:

Н.С. Мальте, доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

И.Р. Салдан, доктор медицинских наук, профессор,

Н.Н. Бушуева, старший научный сотрудник, кандидат медицинских наук

Ведущая организация: Центральный институт усовершенствования врачей (г. Москва)

Защита состоялась 23.04.1992 на заседании специализированного совета по защите диссертаций на соискание ученой степени доктора медицинских наук (Д 008.05.01) при Одесском научно-исследовательском институте глазных болезней и тканевой терапии им. акад. В.П. Филатова.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке института по адресу: г. Одесса, 270061, Французский бульвар, 49/51.

Общая характеристика работы

Актуальность проблемы. Близорукость является распространенным заболеванием и представляет сложную и не вполне разрешенную во многих аспектах задачу для офтальмологов всего мира. Число лиц с близорукостью в большинстве стран составляет 10–15%, в бывшем Советском Союзе их насчитывается около 65 миллионов (Голубенко Ю. Е., 1982; Радзиховский Б. Л., 1969; Топалова А. В., Турыкина И. Л., 1984). Эта патология занимает одно из главных мест в ограничении профессиональной пригодности молодежи и инвалидности. Как причина инвалидности по зрению близорукость составляет 20–29%, а среди причин слабовидения – 35–40% (Аветисов Э. С., 1986; Авербах Ф. А., Островская М. Н., 1963; Балюк Е. И. 1972; Биран В. П., 1979; Дамбите Г. Р., Флик Л. П., 1973; Либман Е. С., 1970; Логай И. М., Сергиенко Н. М., 1986; Пулковская Н. А. с соавт., 1973; Ферфильфайн И. Л., 1975; Флик Л. П., 1973; Шлопак Т. В. с соавт., 1977; Brougue L. V. et al., 1984).

Малозффективность консервативно-медикаментозной терапии близорукости побудило офтальмологов к применению хирургических методов лечения (Аветисов Э. С., 1986; Беляев В. С., Ильина Т. С., 1972; Брошевский Т. И., Панфилов Н. И., 1970; Зайкова М. Б., Лялин А. Н., 1983, 1984; Надь З., 1987; Нестеров А. П., Либенсон Н. Б., Нурмамедов Н. Н., Атамередова Г. К., 1978; Охрименко В. Е., 1980; Пулковская Н. А. с соавт., 1984; Савиных В. И., 1960, 1982; Сергиенко Н. М., 1990; Шевелев М. М., 1930; Malbran J. 1985; Curtin B. J. 1961, 1971; Snyder A. et al. 1972; Momose A. et al. 1978).

Наряду с хирургическими вмешательствами, которые в большинстве своем оставались технически сложными и небезопасными для глаза, в силу чего не получили широкого распространения, были предложены и внедрены облегченные операции. Ремизов М. С. и Грязнов А. М. в 1981 г. предложили склеропломбаж. В качестве материала, который они вводили в теноново пространство к заднему отделу глаза, использовалась смесь измельченной аллосклеры или аллохряща. Рядом авторов предлагаются и используются другие материалы.

Курсиков А. И. и Булавинцева Л. А. (1984) при ретросклеропломбаже применяли взвесь плаценты.

Тканевая терапия была предложена академиком Филатовым В. П. в 1933 г. и разработана его последователями (Драгомирецкий Г. А., 1952, 1953; Кашинцева Л. Т. с соавт., 1933; Марцикевич Л. А., 1960; Пучковская Н. А., 1982, 1983; Скородинская В. В., 1954, 1956, 1959; Сысоев А. Ф., Чикало И. И., 1956; Филатов В. П., 1945, 1946, 1956; Шлопак Н. И., 1983). Доказана большая эффективность тканевой терапии в офтальмологии и в других областях медицины.

Поиск материала, оказывающего положительное действие, не вызывающего осложнений, доступного, который можно было бы применить при ретросклеропломбаже, продолжается. Решение этого вопроса, направленного на лечение близорукости, явится ценным вкладом в общее дело борьбы с близорукостью.

Цель и задачи исследования. Целью настоящей работы являлось изучение ретросклеропломбажа взвесью плаценты как эффективного и облегченного хирургического метода лечения прогрессирующей близорукости и дегенеративных заболеваний сетчатки.

Для достижения этой цели нами были проведены клинические и экспериментальные исследования. Экспериментальная работа проводилась на кроликах в виварии Крымского государственного медицинского института. Она включает 6 серий опытов на 99 кроликах. Клинические наблюдения проведены в областном офтальмологическом центре. Они включали собственные наблюдения (100 больных) и анализ архивного материала (458 больных).

В соответствии с целью исследования были поставлены следующие задачи:

1. Уточнить технику операции, показания к ней; изучить особенности послеоперационного течения и возможные осложнения. Проследить отдаленные результаты операции.

2. Выяснить влияние ретросклеропломбажа при близорукости и дегенеративных заболеваниях сетчатки на рефракцию, зрительные функции, гемодинамику глаза и трофические процессы.

3. В эксперименте выяснить некоторые стороны механизма действия ретросклеропломбажа и обосновать полученные сдвиги после его применения в клинике.

Научная новизна исследования:

1. В эксперименте выявлено многогранное действие ретросклеропломбажа взвесью плаценты на глаз. Ряд экспериментальных исследований при этом проведен впервые (серии опытов № 1, № 2, № 3, № 4, № 5). Доказана безопасность этого метода для глаза, хорошая переносимость, раскрыты отдельные стороны механизма действия, позволяющие, в известной степени, объяснить благоприятные результаты, наблюдаемые при его применении в клинике. Патоморфологические исследования энуклеированных глаз животных после ретросклеропломбажа взвесью плаценты (серия опытов № 6) отметили утолщение склеры в заднем отделе глаза и новообразование сосудов, что указывает на патогенетичность данного оперативного вмешательства при прогрессирующей близорукости.

2. Облегчена техника ретросклеропломбажа взвесью плаценты, предложенная А. И. Курсыковым и Л. А. Булавинцевой (1984). Введение смеси проводилось однократно в верхне-наружный сектор глазного

яблока. В состав смеси входили 0,8 см³ взвеси плаценты 0,1 см³ дексона и 0,1 см³ 5% сульфацила натрия.

3. Расширены показания к ретросклеропломбажу (рекомендован при заболеваниях сетчатки дегенеративного характера).

4. Доказана хорошая переносимость, отсутствие осложнений наряду с эффективностью данного вмешательства, способствующего улучшению гемодинамики, трофики, активизации процессов обмена в глазу, что ведет, в свою очередь, к повышению зрительных функций и стабилизации процесса при сроке наблюдений до 2,5 лет.

Научно-практическая ценность работы. Патогенетическая направленность ретросклеропломбажа, доступность материала (взвесь плаценты), простота хирургической техники и хирургического инструментария, отсутствие осложнений, наряду с большой эффективностью, делают эту операцию общедоступной как при прогрессирующей близорукости, так и при дегенеративных заболеваниях сетчатки и позволяют рекомендовать ее для широкого внедрения в офтальмологическую практику в условиях как стационара, так и поликлиники для сохранения трудоспособности и профессиональной пригодности больных.

Внедрение. Ретросклеропломбаж взвесью плаценты внедрен в Областном офтальмологическом центре (г. Симферополь), в городском глазном отделении г. Ялты и г. Керчи. Ретросклеропломбаж применяется при прогрессирующей близорукости и дегенеративных заболеваниях сетчатки.

Апробация работы. Основные положения настоящего исследования обсуждены и доложены на клинических конференциях сотрудников Крымского офтальмологического центра (1988-1991), на заседаниях Крымского областного офтальмологического общества (1939-1991). Основные положения диссертации изложены в трех публикациях.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 227 страницах машинописного текста и состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов. Работа иллюстрирована 2 фотографиями, 24 схемами, 49 таблицами, 15 выписками из историй болезни. Указатель литературы включает 416 источников, из них 375 советских и 41 иностранных авторов.

Материал и методы исследования. Экспериментальная часть работы проведена на 99 кроликах и состоит из 6 серий.

В 1-й серии изучалось влияние ретросклеропломбажа на проницаемость капилляров переднего отдела глаза. При этом использовался колориметрический метод с флюоресцеином, предложенный Б. Л. Поляком и А. И. Горбань (1955). Во 2-й – влияние ретросклеропломбажа на проницаемость роговой оболочки, что определялось быстротой и интенсивностью действия миотика (1%-ного раствора пилокар-

пина), введенного в глаз путем инстилляции. В 3-й серии – влияние ретросклеропломбажа на углеводный обмен, о чем мы судили по количеству сахара во влаге передней камеры и стекловидном теле. Применялся ортотолуидиновый метод определения глюкозы. В 4-й серии – влияние ретросклеропломбажа на эпителизацию дефекта роговой оболочки, сделанного оперативным путем с помощью трепана, имеющего диаметр 6 мм. Наблюдения проводились в динамике. Перед измерением дефекта в глаз закапывался 2%-ный раствор флюоресцеина. В 5-й серии – рассасывающее действие ретросклеропломбажа. Показателем интенсивности рассасывающего действия служила скорость рассасывания консервированной крови человека, введенной в количестве 0,5 см³ под конъюнктиву глаза кролика. В 6-й серии – проводились патоморфологические исследования энуклеированных глаз (опытного – после ретросклеропломбажа и парного).

Кролики, с которыми проводились исследования в серии опытов № 1 и № 2 через определенный интервал времени использовались в сериях опытов № 4 и № 6. Ретросклеропломбaj им проводился однократно. В каждой серии опытов, где проводился ретросклеропломбaj, правый глаз был опытным (на нем сделана операция), левый служил контролем. Анализ действия ретросклеропломбажа проводился путем сравнения действия результатов, полученных при исследовании опытного глаза и парного, а также опытного глаза и глаз контрольной группы животных (серия опытов № 4, № 5).

Таблица 1

Распределение экспериментального материала по сериям

№ серии опытов	Количество		Контрольные наблюдения количество	
	кроликов	наблюдений	кроликов	исследуемых глаз
1	25+	50		
2	25+	50		
3	25	80		
4	34	68	7	14
5	11	22	6	12
6	10	20		
Всего	99	316		

+ – кролики серий опытов № 1 и № 2 через определенный интервал времени использовались в сериях опытов № 4 и № 6.

Методика ретросклеропломбажа. Анестезия проводилась двукратной инстилляцией в конъюнктивальный мешок 0,5% раствора цикаина и подконъюнктивальной инъекцией 0,5 см³ 2% раствора новокаина. Разрез конъюнктивы и теноновой оболочки делался в верхне-наружном квадрате в 6–7 мм от лимба. Шпателем, введенным через разрез, широко отделялась тенонова капсула от глазного яблока – формировался карман. Под тенонову оболочку вводилась изогнутая канюля по кривизне глазного яблока к заднему полюсу глаза. После чего в теноново пространство вводилась смесь, в которую входила взвесь плаценты (0,8 см³), дексон (0,1 см³) и 5% раствор сульфацила натрия (0,1 см³). Канюля выводилась, в месте разреза на конъюнктиву и тенонову капсулу накладывались один-два шва. Глаз обильно промывался 30%-ным раствором сульфацила натрия, накладывалась 1%-ная тетрациклиновая мазь. Местное применение сульфаниламидов и антибиотиков продолжалось до полного утихания воспалительных явлений в глазу. Операцию животные переносили легко, послеоперационный период протекал гладко, глаз успокаивался на 5–6-й день, на 7–8-й день снимались конъюнктивальные швы.

Полученные результаты как в эксперименте, так и в клинических исследованиях подвергались статистической обработке (Митрольский А. К., 1961).

Таблица 2

Распределение клинического материала

Диагноз	А – собственные наблюдения	Количество	
		больных	глаз
Близорукость		80	158
Дегенерация сетчатки		20	40
Всего		100	198
В – разбор архивного материала (Областного офтальмологического центра)			
Близорукость		458	767
Всего		558	965

Собственные наблюдения проведены на 100 больных (198 глаз), 80 больных (158 глаз) были с прогрессирующей близорукостью, 20 больных (40 глаз) – с дегенеративными заболеваниями сетчатки.

Анализ больных с близорукостью. Из 80 больных было 77% женщин, 23% – мужчин в возрасте от 16 до 72 лет с близорукостью от 3,5

до 25,0 Д. Близорукость от 6,5 до 10,0 Д составляла 42%, выше 10,0 Д – 34%. По классификации Б.Л. Радзиховского (1963) склеральная форма (А) выявлена в 10% наблюдений, склероперипопиллярная (В) – в 14% и склерохориоретинальная (С) – в 76%. Зрение у данной группы больных понижалось с детского возраста. Большинство больных пользоваться очками стали в школьные годы. Лечение проводилось амбулаторно, стационарно, однако зрение продолжало падать, сила корригирующих стекол возрастала. У тех же лиц, у которых сила корригирующих стекол не возрастала, понижалась острота зрения как без коррекции, так и с максимально переносимой коррекцией.

Анализ больных с дегенеративными заболеваниями сетчатки.

Из 20 больных было 7 женщин и 13 мужчин в возрасте от 15 до 75 лет. Пигментная дистрофия сетчатки (абиотрофия) диагностирована у 10 больных (20 глаз), дегенерация макулярной области (Штаргардта, сенильная макулодистрофия) у 10 больных (20 глаз). Зрительные функции у этих больных постепенно падали, несмотря на амбулаторное и стационарное лечение.

Архивный материал включает 458 больных. Для сравнительного анализа выделены 2 группы – опытная (238 больных, 362 глаза), получившая обычное общее и местное консервативно-медикаментозное лечение, включающее ретросклеропломбаж взвесью плаценты; контрольная (220 больных, 405 глаз) – получавшая только консервативно-медикаментозное лечение. Сравнимые группы, принимая во внимание пол, возраст, степень и клиническую форму близорукости, были примерно равноценны.

Больные, поступающие в стационар для проведения ретросклеропломбажа, предварительно проходили всестороннее обследование амбулаторно, готовясь как к обычной полостной глазной операции.

Проводились общие клинические и лабораторные обследования с обязательной консультацией терапевта, отоларинголога, стоматолога и других специалистов по показаниям. В стационаре офтальмологический статус определялся до операции, в период нахождения в стационаре и при выписке больного. В дальнейшем больные обследовались в динамике – через 0,5-1-2-2,5 года после операции.

Объем офтальмологического исследования в стационаре:

1. Предварительно собирался анамнез.
2. Проводился осмотр глаз с помощью бокового освещения, проходящего света, офтальмоскопии в прямом и обратном виде, щелевой лампы.
3. Визометрия проверялась с помощью таблиц Головина – Сивцева, заключенных в аппарат Ротта.
4. Рефракция глаза определялась скиаскопически после трехкратной инстилляцией 1%-го раствора гоматропина с 10-минутным интервалом и с помощью рефрактометра (модель 110, производства ГДР).
5. Для определения передне-задней оси глаза проводилась ультра-

звуковая эхобиометрия на диагностическом аппарате – эхобиометре ЭОС-21.6. Периметрия проверялась на проекционном периметре с полусферическим экраном (производство ГДР) по 8 меридианам с диаметром объекта 3,0 мм. 7. Адаптометрия – адаптометром АДМ У 4,2. 8. Чувствительность роговой оболочки – волосковым методом, предложенным А. Я. Самойловым, в 13 точках, 9. Тонометрия – тонометром Маклакова грузом 10 г. 10. Калиброметрия сосудов главного дна – с помощью калиброметрической насадки к безрефлеквному офтальмоскопу.

Техника операции. Ретросклеропломбаж проводился после предварительной премедикации (димедрол 1% – 2,0, анальгин 50% – 2,0, реланиум – 2,0). Анестезия обеспечивалась трехкратной инстилляцией в конъюнктивальный мешок 0,5%-ного раствора дикаина и подконъюнктивальным введением 2%-ного раствора новокаина (1,0 см³). В первую очередь оперировался худший глаз, а через 3–4 дня – лучший. Техника выполнения ретросклеропломбажа в клинике полностью соответствует ее проведению в экспериментальных наблюдениях (см. описание на стр. 7). Массаж глазного яблока после операции через закрытые веки обеспечивал равномерное распределение смеси в верхне-наружном секторе и в заднем отделе глаза, не сдавливая, а как бы обволакивая зрительный нерв и встречающиеся на пути сосуды. Сульфацил натрия и дексон добавлялись к основному компоненту во избежание возможного реактивного воспаления. После операции глаз промывался 30%-ным раствором сульфацила натрия. Накладывалась монокулярная повязка, назначался постельный режим на сутки.

В послеоперационном периоде проводилось лишь местное лечение, включающее инстилляцию в конъюнктивальный мешок – 30%-ного раствора сульфацила натрия, 0,01%-ного раствора цитраля 3 раза в день и закладывание за веки 1%-ной тетрациклиновой мази 1–2 раза. Подобные рекомендации давались и при выписке больного на 7–10 дней.

Результаты собственных исследований

1. Экспериментальные наблюдения. Как показали экспериментальные исследования (серия № 1), ретросклеропломбаж взвесью плаценты повышает проницаемость капилляров переднего отдела глаза, что проявляется в более быстром появлении флюоресцеина во влаге передней камеры, наступлении максимального ее окрашивания, большей концентрации краски в этот период и более быстром выведении ее из глаза. Так, в опытном глазу флюоресцеин появился

в передней камере через $5 \pm 0,5$ мин, а в парном – на $2,7 \pm 0,9$ мин позже. Максимальное окрашивание влаги в опытном глазу отмечено через 24 ± 2 мин, а в парном – на $2 \pm 1,2$ мин позже. Максимальное окрашивание влаги в опытном глазу достигло разведения № 6,5, что соответствует разведению флюоресцеина 1:75000, а в парном – № 7,3, что соответствует разведению краски 1:220000.

Повышается также проницаемость капилляров переднего отдела глаза для сахара (серия № 3). Так, количество сахара во влаге передней камеры парного глаза равнялось $5,9 \pm 0,19$ ммоль/л, а опытного – на $0,4 \pm 0,21$ ммоль/л больше. Увеличивается количество сахара в стекловидном теле. Так, в парном глазу количество сахара равнялось $4,4 \pm 0,23$ ммоль/л, а в опытном глазу – на $0,35 \pm 0,2$ больше. Повышение сахара после ретросклеропломбажа может рассматриваться как благоприятный момент, способствующий улучшению питания тканей глаза, как процесс, активизирующий углеводный обмен в глазу. А так как все виды обмена веществ в организме неразрывно связаны между собой (Л.Е. Розенфельд, 1933), можно думать, что ретросклеропломбаж влияет на все виды обмена.

Повышается проницаемость и роговой оболочки (серия № 2). После ретросклеропломбажа в опытном глазу 1% раствор пилокарпина, после его инстилляции, вызывает сокращение зрачка через $5,3 \pm 0,5$ мин, максимальное сокращение наступает через 20 ± 2 мин, площадь зрачка при этом сравнительно с исходной соответствовала $59,7 \pm 0,8\%$, длительность максимального сокращения равнялась 94 ± 15 мин. В парном глазу сравнительно с опытным зрачок начинал сокращаться на $2,8 \pm 0,5$ мин позже, максимальное сокращение наступало на $5 \pm 1,2$ мин позже и влилось на $21 \pm 4,6$ мин дольше, при этом площадь зрачка сравнительно с исходной уменьшилась лишь на $29,3 \pm 1,6\%$. Повышение проницаемости роговой оболочки под влиянием ретросклеропломбажа можно рассматривать как результат изменения процессов обмена непосредственно в ней, в силу действия взвеси плаценты на глаз и общего действия ретросклеропломбажа. Более быстрое расширение зрачка в опытном глазу после его максимального сужения, превышающее опытный глаз, подтверждает выводы 1-й серии экспериментальных наблюдений – в опытном глазу отток внутриглазной жидкости осуществляется быстрее.

Под влиянием ретросклеропломбажа ускорялись процессы регенерации дефекта эпителия роговой оболочки (серия № 4). В опытном глазу дефект эпителия полностью заэпителизировался через $40 \pm 0,9$ ч, а в парном – через $51 \pm 0,9$ ч – на $11 \pm 1,03$ ч позже.

Ретросклеропломбаж активизировал и процесс рассасывания консервированной крови человека, введенной под конъюнктиву глаза кролика (серия № 5). В опытном глазу кровь рассасывалась через $62 \pm 4,2$ ч, а в парном – через $78 \pm 3,7$ – на $16 \pm 3,8$ ч позже.

Оживление регенеративных процессов и процессов рассасывания после ретросклеропломбажа можно, опираясь на данные наших экспериментальных исследований, в известной степени, объяснить активацией процессов внутриглазного обмена, благоприятно влияющей на трофику тканей.

Интересно отметить, что процессы регенерации и рассасывания активизировались после ретросклеропломбажа не только в опытном, но и в парном глазу.

По данным патоморфологических исследований (серия № 6) в заднем отделе глаз, в зоне введения взвеси плаценты, тенонова капсула срослась со склерой, таким образом склеральная оболочка приобрела большую прочность. Наряду с этим в прилегающей клетчатке появляются новообразованные сосуды, что можно рассматривать как фактор, улучшающий гемодинамику глаза.

Результаты экспериментальных исследований полностью не могут быть перенесены в клинику. Однако в определенной степени они расширяют представление о механизме действия ретросклеропломбажа, что позволяет более обоснованно применить его при глазной патологии в клинике и объяснить благоприятные результаты лечения.

2. Клинические наблюдения. Эхобиометрические данные показали, что при близорукости передне-задняя ось глаза увеличивается в прямой зависимости от степени близорукости. Ретросклеропломб способствует уменьшению этих размеров в 94,5% наблюдений на $0,42 \pm 0,03$ мм. Скиаскопически рефракция у наших больных соответствовала $9,3 \pm 0,4$ Д, после операции рефракция уменьшилась в 79% наблюдений на $0,6 \pm 0,03$ Д. Уменьшение силы рефракции подтверждается и рефрактометрическими данными. Степень близорукости равнялась $9,4 \pm 0,4$ Д, после операции отмечено уменьшение ее в 84% наблюдений на $0,8 \pm 0,2$ Д.

Острота зрения у наших больных была понижена – без коррекции равнялась $0,07 \pm 0,01$. После ретросклеропломбажа зрение возросло в 91% наблюдений на $0,07 \pm 0,01$. Острота зрения с максимально переносимой коррекцией до операции равнялась $0,48 \pm 0,02$, после операции она повысилась в 63% наблюдений на $0,12 \pm 0,008$. Наряду с повышением остроты зрения отмечено также и уменьшение степени максимально переносимой коррекции в 77% наблюдений на $0,51 \pm 0,03$ Д.

Отмечено также сужение поля зрения чаще по типу концентрического. Ретросклеропломб вызывал его расширение в 94% наблюдений на $4 \pm 0,22^\circ$ по каждому из 8 меридианов.

Адаптометрия – один из наиболее чувствительных тестов, позволяющих выявить раннюю патологию со стороны глаза, организма, а также эффективность проводимого лечения. У больных с близорукостью адаптация была в значительной степени понижена. Макси-

мальный подъем на 30-й минуте равнялся $2,5 \pm 0,1$ Д. При этом отмечена зависимость адаптации от степени близорукости и изменений на глазном дне.

Чувствительность роговой оболочки (ЧРО) при близорукости у наших больных оказалась пониженной на 3 применяемых груза. Так, исходная ЧРО проверяемыми грузами соответствовала $3,8 \pm 0,34$; $7,4 \pm 0,29$ и $11,4 \pm 0,2$ почувствованных точек. Ретросклеропломбаж способствовал повышению ЧРО; при этом повышение отмечалось при близорукости средней и высокой степени, и оно касалось 3 применяемых грузов. В среднем повышение ЧРО по трем грузам соответствовало $3,9 \pm 0,23$; $3,4 \pm 0,22$ и $1,4 \pm 0,19$ почувствованных точек. После операции лишь в 5 % наблюдений ЧРО не изменилась. Повышение ЧРО, отмеченное в наших наблюдениях, указывает на благоприятное влияние ретросклеропломбажа взвесью плаценты на нейро-трофические процессы в глазу,

Исходное внутриглазное тонометрическое давление у больных при близорукости равнялось $20,8 \pm 0,27$ мм рт.ст. Через 7–8 дней после операции отмечено его понижение в 61 % наблюдений на $0,8 \pm 0,2$ мм рт.ст. Принимая во внимание растяжение и истончение склеры при близорукости, чему способствует и внутриглазное давление, этот момент в действии ретросклеропломбажа можно рассматривать как положительный, благоприятный для стабилизации процесса.

Методом калибromетрии при близорукости выявлено заметное сужение сосудов сетчатки. Калибр артерий равнялся $85 \pm 1,5$, вен – $124 \pm 2,3$ микрон.

Ретросклеропломбаж способствовал расширению ретинальных сосудов в 97 % наблюдений. Калибр артерий расширился на $14,5 \pm 0,97$, вен – на $14,8 \pm 1,5$ микрон. Расширение сосудов сетчатки отмечалось и при офтальмоскопии. Эти данные говорят о благоприятном влиянии ретросклеропломбажа на гемодинамику глаза.

При проверке исходной рефракции, передне-задней оси глаза, остроты зрения, адаптации, калибра сосудов сетчатки отмечена прямая зависимость данных показателей от степени близорукости – чем выше близорукость, тем хуже данные. После ретросклеропломбажа отмечены положительные сдвиги со стороны этих показателей у больных с различной степенью близорукости. При этом четкой зависимости эффективности лечения от степени близорукости не выявлено.

И у лиц, имеющих остроту зрения с максимально переносимой коррекцией, равную 1,0, после ретросклеропломбажа было отмечено повышение остроты зрения без коррекции в 87 % наблюдений на $0,1 \pm 0,01$ и уменьшение силы максимально переносимой коррекции в 95 % наблюдений на $0,73 \pm 0,07$ Д, а также расширение поля зрения и повышение адаптации.

Сравнительный анализ результатов лечения 2 групп больных – опытной и контрольной, показал на большую эффективность лечения больных опытной группы, где применялся ретросклеропломбаж. Острота зрения в опытной группе без коррекции повысилась на $0,03 \pm 0,002$, с коррекцией – на $0,1 \pm 0,007$; в контрольной группе соответственно – на $0,015 \pm 0,002$ и на $0,05 \pm 0,004$. Таким образом, без коррекции и с коррекцией в опытной группе больных степень погашения остроты зрения была в два раза больше. Проведенные наблюдения позволяют также отметить благоприятное действие ретросклеропломбажа на остроту зрения у одного и того же больного не только в опытном глазу, где проводилась операция, но и на другом – парном. Так, повышение остроты зрения без коррекции и с коррекцией в контрольном глазу равнялось $0,025 \pm 0,005$, $0,07 \pm 0,01$. В контрольных же наблюдениях повышение равнялось соответственно $0,015 \pm 0,002$ и $0,05 \pm 0,004$. Этот момент можно объяснить как окуло-окулярной реакцией, так и общим действием ретросклеропломбажа. Сдвиги в парном глазу после ретросклеропломбажа отмечены также в экспериментальных исследованиях (серия опытов № 4 и № 5).

Хорошие результаты при применении ретросклеропломбажа взвесью плаценты при близорукости позволили нам выяснить влияние этой операции и при дегенеративных заболеваниях сетчатки. Наблюдения показали, что ретросклеропломбаж и при дегенеративных процессах сетчатки способствует повышению зрительных функций – под его влиянием повышается центральное зрение, расширяется поле зрения, повышается адаптация, чувствительность роговой оболочки, расширяется калибр сосудов сетчатки. Исходная острота зрения при пигментной дистрофии сетчатки равнялась $0,22 \pm 0,05$, после ретросклеропломбажа она повысилась в 90% наблюдений на $0,1 \pm 0,02$. Исходная острота зрения при дегенеративных процессах в макулярной области равнялась $0,21 \pm 0,05$, она повысилась в 75% наблюдений на $0,08 \pm 0,03$. Исходное поле зрения при пигментной дистрофии сетчатки по одному меридиану равнялось $12 \pm 3,33^\circ$, после ретросклеропломбажа оно расширилось в 90% наблюдений на $4 \pm 0,65^\circ$ по каждому из 8 меридианов. При дистрофиях макулярной области поле зрения расширилось у всех больных. Исходное поле зрения по одному меридиану равнялось $40 \pm 4,79^\circ$, среднее расширение – $5 \pm 0,9^\circ$ по каждому меридиану. Адаптация при пигментной дистрофии сетчатки была настолько понижена, что проверить ее можно было лишь при выключенном дополнительном фильтре. После ретросклеропломбажа максимальный подъем адаптации повысился с $0,8 \pm 0,28$ Д на $0,3 \pm 0,1$ Д. При дегенеративных заболеваниях макулярной области максимальный подъем адаптации повысился с $1,9 \pm 0,19$ Д на $0,8 \pm 0,2$ Д. У больных с дегенеративными заболеваниями сетчатки отмечено также понижение ЧРО. Исходная ЧРО на 3 проверяемые гру-

за равнялась $1,3 \pm 0,38$; $5,5 \pm 0,46$ и $9,6 \pm 0,49$. После ретросклеропломбажа ЧРО повысилась в 85–89% на все 3 груза на $4,4 \pm 0,55$; $4,2 \pm 0,51$ и $2,4 \pm 0,37$ почувствованных точек. Калибр сосудов глазного дна был сужен, стенки артерий казались утолщенными, особенно это было заметно при пигментной дистрофии сетчатки, а чем мы убедились при офтальмоскопии и калиброметрии. При поступлении калибр артерий равнялся $70 \pm 6,2$ микрон, вен – $114 \pm 8,2$. После ретросклеропломбажа калибр как артерий, так и вен расширился в 91% наблюдений; артерий – на $15 \pm 2,4$, вен – на $19 \pm 3,3$ микрон.

Наблюдения в динамике через 0,5-1-2-2,5 года показали, что при прогрессирующей близорукости острота зрения без коррекции и с коррекцией на протяжении 2,5 лет после ретросклеропломбажа не только сохраняется на прежних цифрах, но и повышается. Стабилизация остроты зрения без коррекции через 2,5 года отмечена в 100%, с коррекцией – в 92% наблюдений. Максимально переносимая коррекция после ретросклеропломбажа не только остается прежней, но и понижается. Стабилизация максимально переносимой коррекции через 2,5 года равнялась 83% наблюдений.

При дегенеративных заболеваниях сетчатки острота зрения на протяжении 6–12 месяцев после ретросклеропломбажа повышается. Стабилизация остроты зрения через 2,5 года отмечена в 77% наблюдений.

Ретросклеропломбаж взвесью плаценты хорошо переносился больными. Во время операции и в послеоперационном периоде осложнений не отмечалось.

Как показали экспериментальные исследования, ретросклеропломбаж взвесью плаценты повышает проницаемость гемато-офтальмического барьера и роговой ободочки, ускоряет образование и отток внутриглазной жидкости, активизирует процессы обмена веществ – все это благоприятно влияет на процессы регенерации тканей и рассасывания. Помимо этого ретросклеропломбаж повышает прочность склеры и способствует новообразованию сосудов. Клинические наблюдения, в свою очередь, отметили благоприятное влияние ретросклеропломбажа на офтальмогемодинамику и нейротрофические процессы в глазу. Весь этот комплекс воздействий, оказываемый ретросклеропломбажем, в известной степени и объясняет эффективность лечения наблюдаемого при прогрессирующей близорукости и дегенеративных заболеваниях сетчатки.

Повышение остроты зрения, адаптации, чувствительности роговой оболочки, расширение поля зрения после ретросклеропломбажа при близорукости отмечалось в ряде случаев и тогда, когда сила рефракции не менялась, не применялась коррекция. Этот момент, а также повышение зрительных функций при дегенеративных заболеваниях

сетчатки позволяет отмеченные положительные сдвиги, в значительной степени, объяснить улучшением функционального состояния зрительно-нервного аппарата глаза, вызванным биостимулирующим действием плаценты, что, в свою очередь, способствует улучшению гемодинамики и трофики тканей глаза.

Уменьшение передне-задней оси глаза, силы рефракции при близорукости можно объяснить изменениями, вызванными сращениями теноновой капсулы с растянутой склерой, ведущими к повышению ее прочности, что можно рассматривать как результат реакции тканей на введение в теноново пространство взвеси плаценты.

Показанием к ретросклеропломбажу взвесью плаценты мы считаем: 1. Усиление рефракции на 1,0 Д и более в год за последние 2–3 года при всех степенях близорукости. 2. Понижение зрительных функций в силу прогрессирования дегенеративных изменений на глазном дне без усиления рефракции. 3. Стационарная форма близорукости всех степеней. 4. Заболевание сетчатки дегенеративного характера.

Дальнейшее изучение данного вопроса, возможно, расширит показания к применению этого метода в лечении глазных заболеваний.

Ретросклеропломбаж взвесью плаценты вызывает изменения в наружных и внутренних отделах глаза, а также оказывает влияние на весь организм, поэтому противопоказаниями к нему являются все известные противопоказания к распространенным полостным глазным операциям и биогенным стимуляторам.

Выводы

1. Ретросклеропломбаж взвесью плаценты по облегченной методике, предложенной нами, уменьшает степень близорукости, что подтверждается данными эхобиометрии, скиаскопии и рефрактометрии.

В то же время он способствует расширению сосудов глазного дна, повышению зрительных функций (остроты зрения без и с коррекцией, адаптации, расширению поля зрения) и чувствительности роговой оболочки. При сроках наблюдения за больными 0,5–2,5 года стабилизация остроты зрения без коррекции отмечена в 100%, с коррекцией – в 92%, стабилизация степени близорукости – в 83% наблюдений.

2. Отмечено благоприятное действие ретросклеропломбажа на остроту зрения не только в опытном глазу, где проводилась операция, но и в другом – парном. Этот момент можно объяснить как окуло-окулярной реакцией, так и общим действием ретросклеропломбажа.

3. Сравнительные данные результатов лечения 2 групп больных – опытной, где применялся ретросклеропломбаж, и контрольной по-

казали, что ретросклеропломбаж позволяет сократить сроки пребывания больных в стационаре и добиться лучшего функционального эффекта.

4. Экспериментальные наблюдения показали, что ретросклеропломбаж оказывает активное влияние на капиллярную гемодинамику глаза, повышает углеводный обмен, регенеративные процессы и процессы рассасывания в глазу. Наряду с этим это вмешательство способствует уплотнению склеры и новообразованию сосудов в заднем отделе глаза.

5. Расширены показания к применению ретросклеропломбажа – применен при заболеваниях сетчатки дегенеративного характера (пигментная дистрофия сетчатки, макулярная дегенерация). При этом отмечено расширение сосудов сетчатки и повышение зрительных функций (остроты зрения, адаптации, расширение поля зрения) и чувствительности роговой оболочки. При сроках наблюдения 0,5–2,5 года стабилизация зрительных функций отмечена в 77 % наблюдений.

6. Проведенные клинко-экспериментальные исследования позволяют, в известной степени, объяснить благоприятное действие ретросклеропломбажа взвесью плаценты при прогрессирующей близорукости и дегенеративных заболеваниях сетчатки его комплексным воздействием, вызывающим оживление процессов обмена в глазу, улучшение офтальмогемодинамики, трофические процессов и повышение прочности склеры. Учитывая это, при прогрессирующей близорукости ретросклеропломбаж можно рассматривать как лечебный метод патогенетически обоснованный.

7. Простота оперативной техники и применяемого инструментария, доступность и биологическая ценность используемого материала (плацента), отсутствие осложнений наряду с хорошими результатами лечения делают эту операцию общедоступной и позволяют широко рекомендовать ее в комплексе с общепризнанной медикаментозной терапией или самостоятельно при прогрессирующей близорукости I–III степени и заболеваниях сетчатки дегенеративного характера. Гладкий послеоперационный период, отсутствие осложнений позволяют рекомендовать эту операцию как в стационарных, так и в амбулаторных условиях, что дает определенный экономический эффект и позволяет охватить большой контингент больных, нуждающихся в этом лечении.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Применение склеропломбажа при близорукости и дегенеративных заболеваниях глаза //Тез. докл. VIII съезда офтальмологов УССР. – Одесса, 1990, – С. 195–196 (соавт. Н.С. Мальтэ).

2. Влияние склеропломбажа на регенеративные процессы и проницаемость сосудов глаза // Актуальные вопросы теоретической и практической медицины: Тр. Крымск. мединститута (Т. 130). – Симферополь, 1991, – С. 274–278 (соавт. Н.С. Мальтэ).

3. Склеропломбаж как метод, улучшающий гемодинамику глаза // Актуальные вопросы сердечно-сосудистой патологии: Тр. Крымского мединститута (Т. 126). – Симферополь, 1990. – С. 96–98 (соавт. Н.С. Мальтэ).

Г.А. ДРАГОМИРЕЦКИЙ

**Тканевая терапия миопического
хориоретинита**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Одесса 1953

Украинский экспериментальный институт глазных болезней
им. академика В.П. Филатова

Кафедра глазных болезней Одесского медицинского института
им. Н.И. Пирогова

Работа посвящена актуальному вопросу практической офтальмологии – лечению миопического хориоретинита новым биологическим методом – тканевой терапией, которая предложена академиком В.П. Филатовым в 1933 году и является достижением отечественной медицины.

Цель работы – изучение лечебного действия гомо- и гетеротканей и приготовленных из них препаратов на клиническое течение миопического хориоретинита, а также сравнительная оценка их терапевтической эффективности. Кроме того, мы ставили своей задачей разработать методику применения тканевых препаратов в виде микроклизм, а также устранить болезненность при инъекциях этих препаратов, без добавления анестетиков.

Основой работы являются собственные клинические наблюдения по применению: 1) консервированной плаценты в виде микроклизм у 85 больных; 2) экстракта из консервированных форменных элементов гомокрови в виде инъекций у 30 больных; 3) стекловидного тела консервированных бычьих глаз в виде микроклизм у 12 больных; 4) экстракта из консервированных моллюсков-мидий в виде микроклизм у 20 больных; 5) экстракта из консервированных форменных элементов бычьей крови в виде инъекций у 11 больных.

Всего под наблюдением находилось 158 больных с выраженным миопическим хориоретинитом.

Работа представляет монографию на 345 страницах машинописи и состоит из вступления, пяти глав, заключения, выводов и литературного указателя, содержащего 221 источник отечественной и 17 – иностранной литературы, а также приложения, состоящего из: 1) кратких сводных данных из историй болезни 158 больных; 2) таблиц сравнительных данных состава и свойств нормальной крови крупного рогатого скота и человека.

Работа иллюстрирована фоторисунками, схемами-зарисовками полей зрения, кривыми остроты зрения и адаптации, таблицами сводных данных по отдельным видам лечения.

В первой главе приводятся данные по истории возникновения, развития и теоретического обоснования метода тканевого лечения; описывается методика получения и приготовления тканевых препаратов, применявшихся разными авторами при лечении миопического хориоретинита. В этой же главе приводятся данные о безболезненном введении в организм тканевых препаратов.

Во второй главе дана клинико-патогистологическая и офтальмологическая характеристика миопического хориоретинита.

В третьей главе приводятся описание методов лечения миопического хориоретинита до тканевой терапии и литературные данные по тканевому лечению миопического хориоретинита.

Четвертая и пятая главы посвящены собственным наблюдениям по тканевому лечению миопического хориоретинита гомо- и гетеротканевыми препаратами, из которых некоторые предложены нами.

К этим же главам относится специальный раздел эластотонметрических исследований, а также раздел о механизме повышения функций сетчатки при тканевом лечении.

Кратко изложенные результаты настоящей работы заключаются в следующем:

Характеризуя высокую, прогрессирующую миопию не только как особый вид рефракции, но и как заболевание, нередко ведущее к частичной и даже полной инвалидности, в связи с серьезным расстройством зрительной функции мы указываем на антинаучность и полную несостоятельность теории Штейгера о происхождении близорукости, которая обрекала окулистов на полную бездеятельность в этом важном вопросе. Мы противопоставляем ей взгляды отечественных гигиенистов и офтальмологов, активно вмешивающихся в течение этой болезни с помощью предупредительных мероприятий и лечебных средств.

Изложив историю возникновения, процесс развития и совершенствования метода тканевого лечения, мы описали модификации тканевой терапии (Бердичевский – 1937; Краузе – 1940; Скосогоренко – 1941; Радзиховский – 1941; Гольдберг – 1942; Харченко – 1943; Румянцев – 1950).

Учитывая, что тканевая терапия как новый биологический лечебный метод является проблемой широкого диапазона, мы считаем, что различные модификации и ответвления от исходного и первоначального метода развития этой проблемы являются вполне закономерными и могут быть весьма ценными и полезными для разработки ее в целом.

Одновременно отмечаем необоснованную тенденцию некоторых авторов (Бердичевский, Харченко, Гольдберг, Скосогоренко) отмежеваться от этой проблемы. Что касается положений, выдвигаемых Румянцевым, то они противоречат данным, полученным в школе академика В.П. Филатова. Предложенная им модификация ничем не оправдана, а также является небезопасной для больных.

Следуя указаниям академика В.П. Филатова о безболезненном проведении всех хирургических и лечебных манипуляций не только на больном человеке, но и на экспериментальных животных, мы поставили перед собой задачу сделать безболезненными инъекции тканевых препаратов.

Нашими исследованиями установлено, что безболезненность при инъекциях зависит от наличия солевой изотонии или осмотического равновесия между тканевыми соками организма и введенным

препаратом. Для достижения такой изотонии мы предложили добавлять к уже готовым тканевым экстрактам и отгонам, перед разливом их в ампулы, химически чистую поваренную соль (NaCl) из расчета 0,85% концентрации раствора.

Приготовленные таким образом тканевые экстракты являются безболезненными при введении их под кожу, что проверено при инъекциях на большом количестве больных, в том числе и у детей.

Как показали наши исследования, оптимум концентрации хлористого натрия в тканевых экстрактах, от которого зависит безболезненность при инъекциях, может колебаться в небольших пределах (0,6–1%), если это не слишком нарушает осмотическое равновесие в тканях при введении препарата под кожу. Необходимо принимать во внимание при добавлении поваренной соли осмотическое состояние самого экстракта. Нейтральная соль NaCl не влияет на терапевтическую эффективность препарата.

При изложении основных положений теории тканевого лечения мы привели литературные данные клинических наблюдений и экспериментальных исследований, проведенных в основном в школе академика В. П. Филатова, которые подтверждают эти положения.

Мы привели данные о физических свойствах, механизме действия, о химической природе биогенных стимуляторов и показали, что по этим коренным вопросам проблемы тканевого лечения имеются определенные достижения, благодаря исследованиям последнего времени, в которых значительное место занимают работы лабораторий Украинского экспериментального института глазных болезней им. академика В. П. Филатова.

Приведенные нами данные указывают, что новый биологический метод лечения способствует выздоровлению при многих заболеваниях человека путем общего неспецифического воздействия на весь организм, на нервную регуляцию его ферментативных и обменных функций. Академик В. П. Филатов, теоретически обосновавший еще в 1942 году предложенный им метод лечения – тканевую терапию, исходит из представления об организме человека как единой целостной системе, утверждая и продолжая своим учением замечательные традиции русской клинической медицины.

Многочисленные клинические наблюдения и экспериментальные исследования показывают, что тканевая терапия является мощным, активатором естественно-физиологических защитных функций организма и что «нервная система при тканевой терапии играет такую же руководящую роль, какую она выполняет при других видах лечения» (В. П. Филатов, 1950).

Мы дали клиническую, патогистологическую и офтальмоскопическую характеристику миопического хориоретинита с приложением

соответствующих фоторисунков. Описание патогистологических изменений в оболочках глаза при миопическом хориоретините указывает на тяжесть дегенеративно-деструктивного процесса, который дает соответствующую характерную офтальмоскопическую картину патологических изменений на глазном дне.

Мы критически описали методы лечения миопического хориоретинита до тканевой терапии различными лечебными средствами. Мы показали, что лечение миопических хориоретинитов тесно переплетается с лечебными мероприятиями, направленными против прогрессирования близорукости, и что методы лечения значительно варьируют в зависимости от этиологических причин, выдвигаемых авторами.

Несмотря на большое количество средств, предложенных для лечебного воздействия на миопические глаза, главным образом против осложнений близорукости, мы в доступной литературе обстоятельных работ по этому вопросу встретили очень мало. Что же касается сравнительной оценки значения предложенных способов лечения миопического хориоретинита, то таковой в офтальмоскопической литературе не существует.

Предлагаемые авторами различные средства лечения в большинстве случаев являются недостаточно изученными, количество приводимых больных для подтверждения эффекта недостаточное, сроки наблюдения часто не указаны, что делает выводы авторов малоубедительными. Вот почему большинство из предложенных средств не получили широкого распространения и не могут быть рекомендованы.

Вышеприведенное дает основание считать, что вопрос о лечении миопического хориоретинита продолжает оставаться актуальным.

Пересадкой трупной консервированной кожи на висок двум миопам, произведенной академиком В. П. Филатовым в 1938 году, было начато тканевое лечение миопического хориоретинита.

В последующие годы академик В. П. Филатов и его ученики (Скородинская В. В., Заяц С. А., Шейн Я. С., Пучковская Н. А., Волокитенко А. Е., Каменецкая Ц. Ю., Шлопак Т. В., Хорошина А. Г., Филиппова Т. П.) опубликовали 17 работ по лечению миопического хориоретинита различными тканевыми препаратами (рыбий жир, консервированная плацента, экстракт алоэ, отгон из лиманной грязи, экстракт из консервированных листьев агавы, отгон из торфа).

В указанных работах приводятся данные о лечении 541 больного (1026 глаз). Положительный эффект лечения колебался от 77 до 100 % (в среднем 91,1 %) ¹.

Работы автора диссертации по тканевому лечению миопического хориоретинита касаются наблюдений 158 близоруких (304 глаза)

¹ Работы автора в это число не входят, и данные о них приводятся ниже.

с выраженным миопическим хориоретинитом, которые подверглись лечению пятью разными тканевыми препаратами, из которых три были гетерогенного происхождения.

Применение для лечения миопического хориоретинита консервированной плаценты и стекловидного тела в виде микроклизм было разработано нами по предложению академика В.П. Филатова, а экстракты из мидий и из форменных элементов гомо- и гетерокрови были предложены и приготовление их, а также методика лечения были разработаны автором диссертации.

Приведем вкратце методику приготовления и применения экстрактов и результаты лечения.

1) Лечение миопического хориоретинита микроклизмами из консервированной плаценты

Консервированная на холоду (от 4 до 18 суток) плацента измельчалась и тщательно растиралась в фарфоровой ступке. К растертой плаценте добавлялся физиологический раствор из расчета: на первую микроклизму – 3,0 г плаценты и 35–40 м/л физиологического раствора. При последующих микроклизмах доза плаценты увеличивалась на 0,5 г, но максимальная доза не превышала 6,0 г. Приготовленная эмульсия вводилась при помощи предварительно прокипяченной резиновой груши в прямую кишку больного.

Курс лечения у большинства наших больных состоял из 10–15 микроклизм (ежедневно или через день).

При лечении 85 больных (164 глаза) микроклизмами из консервированной плаценты мы получили улучшение остроты зрения для дали на 143 глазах (87,19%); без изменения оно осталось на 20 глазах (12,9%) и только на одном глазу острота зрения незначительно ухудшилась после первого курса лечения. Чтение шрифтов для близи улучшилось на 120 глазах из 164 исследованных (75,6%) и осталось без изменения на 40 глазах (24,4%). Поле зрения расширилось на 102 из 164 глаз (62,2%), осталось без изменения на 62 глазах (37,8%). Темновая адаптация повысилась на 54 глазах из 67 исследованных, осталась без изменения на 13 глазах. Уменьшение размеров абсолютных и исчезновение относительных скотом отмечено на 54 глазах из 62 исследованных; на 6 глазах изменений не отмечено. Уменьшение помутнений в стекловидном теле отмечено на 38 глазах из 54, где таковые были обнаружены. У 18 больных отмечено исчезновение метаморфопсии. Больше половины больных отметило уменьшение утомляемости глаз при работе. В процессе лечения почти

все больные отметили благоприятное общее воздействие, которое заключалось в улучшении ряда функций организма.

Сроки наблюдения больных – от 3 до 17 месяцев. У 45 больных (88 глаз) со сроками наблюдения больше 6 месяцев острота зрения оставалась повышенной после первого курса лечения на 61 глазу; незначительно снизилась на 19 глазах, до исходного уровня снизилась на 8 глазах.

Наши наблюдения показали, что применение с лечебной целью консервированных тканей возможно не только в виде имплантаций, инъекций, но и в виде микроклизм. На один курс лечения мы считаем достаточным 15 микроклизм, и только при непрекращающемся повышении функций глаза их количество может быть доведено до 20–25 микроклизм.

2) Лечение миопического хориоретинита экстрактом из консервированных форменных элементов гомокрови

Предложенный нами экстракт из форменных элементов гомокрови готовится следующим образом: берется кровь из локтевой вены клинически здорового человека (RW; Цитохоль, Кан – отрицательны) и добавляется цитрат натрия. Взятая кровь немедленно центрифугируется и плазма отсасывается, а форменные элементы крови ставятся на консервацию при температуре +2–4°. После 5–7-суточной консервации к форменным элементам крови добавляется дистиллированная вода из расчета 1:5 по отношению к объему цельной крови (до центрифугирования). После гемолиза форменных элементов, перед кипячением, в колбу добавляется химически чистая поваренная соль (NaCl) из расчета 0,85% концентрации раствора. Раствор кипятится 5 минут, дважды фильтруется, разливается в ампулы и стерилизуется 1 час при температуре 120°. После бактериологического контроля на стерильность экстракт готов к употреблению.

Мы применяли означенный экстракт в виде инъекций под кожу и внутримышечно по 0,5–1,0 м/л ежедневно или 2 м/л через день.

Курс лечения состоял из 15–30 инъекций. Неодинаковое количество инъекций объясняется тем, что при непрекращающемся повышении остроты зрения мы продолжали делать инъекции экстракта, а также делали несколько инъекций и после прекращения повышения функций.

При лечении означенным экстрактом 30 больных (58 глаз) миопическим хориоретинитом мы получили следующие результаты: острота зрения для дали повысилась на 49 глазах и осталась без изменения на 9

глазах. Чтение шрифтов для близи улучшилось на 48 глазах и на 10 – осталось без изменения. Поле зрения расширилось на 51 глазу из 57 исследованных. Темновая адаптация повысилась на всех 28 исследованных глазах. Отмечено улучшение абсолютных и исчезновение относительных скотом на 26 из 28 глаз. Рассасывание помутнений стекловидного тела отмечено на 26 из 40 глаз, где оно было обнаружено при исследовании.

Общее улучшение в процессе лечения отмечено у 21 из 30 больных.

Сроки наблюдения до 3 месяцев – 7 человек; от 3 до 6 месяцев – 4 человека; от 4 до 24 месяцев – 16 человек; больше 2,5 лет – 2 человека.

Интерес представляют длительно наблюдаемые больные, которым проведено по 2, а некоторым – по 4–5 курсов лечения. У этих больных мы не наблюдали прогрессирования процесса, а, наоборот, у ряда больных достигнутое улучшение все время сохранялось.

Как показали наблюдения, предложенный нами экстракт из ферментных элементов гомокрови является весьма эффективным тканевым препаратом.

3) Лечение миопического хориоретинита стекловидным телом консервированных бычьих глаз

Академик В.П. Филатов еще в 1937 году доказал лечебную эффективность не только гомо-, но и гетеро-тканей животного происхождения, поставленных в неблагоприятные условия существования. По его предложению мы использовали для лечения миопического хориоретинита стекловидное тело бычьих глаз, которые энуклеировались тотчас же после убоя и ставились на консервацию в ледник при температуре +2–4° на 3–5 суток.

После консервации глаза вскрывались скальпелем, и стекловидное тело выдавливалось в стерильную посуду. После встряхивания обычная структура стекловидного тела нарушалась, и оно превращалось в прозрачную жидкость, которая отфильтровывалась через слой стерильной марли. Стекловидное тело разливалось в бутылки или же в ампулы (для инъекций) и подвергалось автоклавированию в течение часа при температуре 120°.

Методика лечения заключалась в следующем: 25 м/л стекловидного тела и 25 м/л физиологического раствора смешивалось и вводилось в виде микроклизм в прямую кишку больного при помощи обычной резиновой груши. Курс лечения состоял из 10 микроклизм.

Лечение стекловидным телом консервированных бычьих глаз 12 больных (23 глаза) дало повышение остроты зрения для дали у 11 боль-

ных (21 глаз); улучшение чтения шрифтов для близи – на 21 из 23 глаз; расширение поля зрения – на 14 глазах; у 6 больных из 7, где было помутнение стекловидного тела, отмечено его рассасывание.

Одному больному с миопическим хориоретинитом стекловидное тело вводилось в виде инъекций под кожу по 1 м/л через день. Отмечен значительный лечебный эффект.

Экспериментальными исследованиями академика В.П. Филатова и А.Ф. Сысоева доказано, что основой лечебного действия стекловидного тела являются биогенные стимуляторы, а не гиалуроновая кислота, как указывал в своих работах академик Н.Ф. Гамалея.

4) Лечение миопического хориоретинита экстрактом из консервированных моллюсков – мидий

При выборе мидий мы имели в виду подвергнуть действию неблагоприятных условий для выработки биогенных стимуляторов не отдельную часть или орган, а весь организм в целом. Как показали наши наблюдения, мидии после 5–7-суточной консервации остаются живы.

После консервации тело мидии освобождается от раковины и добавляется дистиллированная вода из расчета на 1 кг мидий 2 литра воды. По истечении 3 часов настой кипятится 5 минут, дважды фильтруется, разливается в бутылки и автоклавируется 1 час при температуре 120°. До употребления экстракт хранится в холодильнике.

Неоднократное введение экстракта в больших дозах под кожу белым мышам показало, что он не токсичен.

Методика лечения заключалась во введении экстракта больным по 50 м/л в виде микроклизм ежедневно. Наши наблюдения показали, что 15–20 микроклизм являются оптимальным количеством на 1 курс.

При лечении по указанной выше методике 20 больных (39 глаз) миопическим хориоретинитом мы отметили значительное улучшение остроты зрения на 33 глазах, а на остальных 6 глазах острота зрения осталась без изменений. Чтение шрифтов для близи улучшилось на 31 глазу. Расширение поля зрения в пределах от 5 до 30° отмечено на 37 глазах. Темновая адаптация повысилась на всех 23 исследованных глазах. Улучшение состояния глаз после проведенного лечения выразилось в уменьшении абсолютных и частичном или полном исчезновении носительных скотом на всех 23 глазах, подвергавшихся исследованию. Уменьшение помутнений в стекловидном теле отмечено на 32 глазах.

В процессе лечения 16 больных (из 20) отметили общее улучшение; выразившееся в исчезновении головных болей, повышении бодрости и работоспособности, улучшении работы отдельных органов.

Высокая лечебная эффективность экстракта из мидий указывает, что биогенные стимуляторы образуются и в целых живых организмах, поставленных в неблагоприятные условия существования.

5) Лечение миопического хориоретинита экстрактом из консервированных форменных элементов бычьей крови

Во время убоя на бойне берется необходимое количество бычьей крови и добавляется цитрат натрия из расчета: на 100 м/л крови – 5 м/л 6% цитрата натрия. Экстракт из бычьей крови готовится так же, как и из крови человека (см. приведенное выше описание).

Курс лечения почти у всех больных состоял из 30 инъекций экстракта по 1 м/л под кожу ежедневно.

Лечение миопического хориоретинита экстрактом из консервированных форменных элементов бычьей крови у 11 больных (20 глаз) дало следующие результаты: острота зрения для дали значительно повысилась у всех больных (на 20 глазах); чтение шрифтов для близи улучшилось, и поле зрения расширилось на 18 глазах; другие функции (адаптация) в состоянии глаз (скотомы, помутнения стекловидного тела) тоже значительно улучшились у всех больных (на 20 глазах).

Все больные в процессе лечения и после лечения отмечали общее субъективное улучшение.

Клинические наблюдения показали, что экстракт из форменных элементов гетерокрови, при повторных его введениях в разные сроки после первого применения анафилактических проявлений не дает.

Проведенные нами экспериментальные исследования на биологических тестах показали, что экстракты из форменных элементов крови человека и бычьей крови почти одинаково активны в определенных разведениях.

Несмотря на трудность сравнения терапевтической эффективности гомо- и гетеротканевых препаратов ввиду трудности подбора однородного клинического материала, все же наши наблюдения показывают, что гомо- и гетеротканевые экстракты почти идентичны по своей лечебной эффективности.

Мы считаем, что кровь крупного рогатого скота, по своему составу и свойствам имеющая много почти одинаковых показателей с кровью человека, является весьма ценным и доступным гетероматериалом для приготовления тканевых препаратов.

Анализ данных эластотонетрии, которую мы проводили у части больных (51 больной – 100 глаз) до и после лечения, показывает,

что этот метод, предложенный академиком В. П. Филатовым и разработанный проф. С. Ф. Кальфа, является весьма ценным при исследовании глаз у больных миопическим хориоретинитом.

Наши исследования подтверждают данные проф. Кальфа и других авторов о резком укорочении эластотонметрических кривых у миопов, которое у наших больных доходило до 3,7 мм Нг.

Снижение величины подъема эластотонметрических кривых указывает на прогрессирование близорукости. Сочетание укорочения и излома кривой на одном и том же глазу указывает, по нашим наблюдениям, на тяжесть хориоретинального процесса и прогрессирующий характер его.

Эластотонметрия является объективным методом оценки проводимого лечения миопического хориоретинита. Мы отметили выраженные изменения эластотонметрических кривых после тканевого лечения. У наших больных средний подъем эластотонметрической кривой после тканевого лечения увеличился с 8,05 по 8,8 мм Нг. Патологический излом эластотонметрических кривых в 85,3 % глаз после лечения исчез полностью или значительно сгладился.

Эластотонметрия дает возможность объективно фиксировать благотворное влияние тканевой терапии на течение миопического хориоретинита. Мы убедились в необходимости повторных эластотонметрических исследований больных миопическим хориоретинитом в процессе лечения и после лечения.

Академик В. П. Филатов неоднократно отмечал тот факт, что ухудшение функций органа зрения проявляется значительно раньше, чем мы отмечаем анатомические изменения в тканях. Наши наблюдения показывают, что в результате тканевого лечения повышение функций сетчатки у большинства исследованных больных наступает без офтальмоскопически видимых изменений на глазном дне. В 76 % всех исследованных нами глаз мы не смогли отметить, как в процессе лечения, так и после тканевого лечения, заметных изменений в офтальмоскопической картине глазного дна, несмотря на значительное повышение функциональных показателей этих глаз. Только в 24 % леченных глаз мы отметили заметное порозовение глазного дна, которое до этого казалось нам тусклым, сероватым.

Для объяснения этого мы привлекаем данные из работ наших великих физиологов: И. М. Сеченова, Н. Е. Введенского, А. А. Ухтомского и корифея физиологической науки И. П. Павлова.

Для понимания природы функциональных нарушений в отдельных участках нервной системы и, по нашему мнению, в сетчатой оболочке много может помочь развитие Н. Е. Введенским и его школой учение о парабиозе.

На основании этого учения можно было бы представить себе природу нарушений функций сетчатки при миопическом хориоретините

как одно из проявлений реакций парабиоза в связи с действием ряда факторов. Улучшение функций сетчатки миопических глаз под влиянием тканевой терапии нашло бы тогда свое объяснение в обратимости этого состояния, а механизм этого влияния тканевой терапии – в перестройке под ее воздействием обменных процессов.

Изложенные соображения мы расцениваем как одну из возможных рабочих гипотез для специальных исследований по этому вопросу.

Выводы

1. Миопический хориоретинит, как и другие осложнения глаз у близоруких (отслойка сетчатки, помутнения стекловидного тела, кровоизлияния в макулярной области), является большим социальным злом. В связи с этим становится понятной актуальность разработки вопросов профилактики возникновения и прогрессирования близорукости, а также лечения уже возникших осложнений.

2. Критический обзор методов лечения миопического хориоретинита до тканевой терапии показывает, что, несмотря на значительное количество предложенных для этой цели средств, большинство из них не являются достаточно эффективными и не получили широкого распространения.

Вопрос о новых, более эффективных, методах лечения миопического хориоретинита продолжает оставаться актуальным.

3. Тканевая терапия является современным наиболее эффективным методом лечения миопического хориоретинита, апробированным многими авторами на большом клиническом материале.

4. Примененные нами, по предложению академика В. П. Филатова, консервированная плацента, стекловидное тело консервированных бычьих глаз, а также предложенные нами экстракты: 1) из консервированных мидий, 2) из консервированных форменных элементов гомо- и гетерокрови – оказались весьма эффективными при лечении миопического хориоретинита.

5. Несмотря на сложность сравнения терапевтической эффективности гомо- и гетеротканевых препаратов (ввиду трудности подбора однородного клинического материала), все же наши клинические наблюдения, а также проведенные эксперименты показывают, что примененные нами при лечении миопического хориоретинита гомо- и гетеротканевые препараты почти идентичны по своей лечебной эффективности.

Применение гетеротканей для тканевого лечения может иметь преимущество в силу их большей доступности.

6. Анализ литературных данных и собственных клинических наблюдений показывает, что все разнообразные виды тканевого лечения миопического хориоретинита дают почти одинаковый терапевтический эффект.

7. Наши клинические наблюдения показывают, что препараты из гетеротканей при повторных их введениях в разные сроки после первого их применения анафилактических проявлений не дают.

8. Лечебное действие экстрактов, приготовленных нами из консервированных мидий, подтверждает положение гипотезы академика В.П. Филатова, что биогенные стимуляторы образуются не только в отделенных от организма тканях, но в целых живых организмах, поставленных в неблагоприятные условия существования.

9. Нами доказано, что применение тканевых препаратов с лечебной целью возможно не только в виде пересадок, имплантаций, инъекций, но и в виде микроклизм.

10. Наши клинические наблюдения подтверждают правильность указаний академика В.П. Филатова о необходимости проведения повторных курсов тканевой терапии при лечении миопического хориоретинита (3–4 курса в течение года).

11. Предложенное нами добавление к тканевым экстрактам химически чистой поваренной соли (NaCl) из расчета получения 0,85 % концентрации раствора дает полную безболезненность при инъекциях этих препаратов под кожу.

12. Лечебное действие тканевой терапии на различные функции органа зрения, по нашему мнению, осуществляется через воздействие биогенных стимуляторов на трофические функции нервной системы, которая улучшает процессы обмена всего организма, в том числе и сетчатой оболочки.

13. Эластотонометрия является весьма ценным объективным методом исследования глаз у больных миопическим хориоретинитом.

14. Отмеченное нами как закономерное явление, благотворное воздействие тканевой терапии на ряд функций не только органа зрения, но и других органов подтверждает положение гипотезы академика В.П. Филатова, что «биогенные стимуляторы действуют на весь организм в целом».

Э. И. МАШКЕВИЧ-МЕДРЕШ

**Лечение различных глазных
заболеваний
подсадкой сухой плаценты**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Харьков 1951

Украинский научно-исследовательский институт офтальмологии
им. профессора Гиршмана

Кафедра фармакологии Харьковского медицинского институт

Одним из крупнейших достижений советской медицины является тканевая терапия, предложенная академиком Филатовым в 1933 году.

За короткое время тканевая терапия заняла видное место среди других методов лечения и получила широкое распространение не только в офтальмологии, но и в других областях медицины, не только у нас, в Советском Союзе, но и за пределами нашей Родины.

По мысли академика Филатова, в тканях, находящихся в неблагоприятных условиях, образуются особые вещества, назначение которых сводится к борьбе за жизнь умирающих тканей. Вещества эти названы Филатовым «биогенными стимуляторами».

Введенные в больной организм биогенные стимуляторы при целом ряде патологических/процессов оказывают прекрасное лечебное действие.

Практически тканевая терапия, терапия биогенными стимуляторами, осуществляется подсадкой тканей, как животных, так и растительных. Предварительно животные ткани консервируются на холоду, в течение несколько дней, а растительные содержатся в темноте.

Наряду с подсадками консервированных тканей академик Филатов ввел в лечебную практику инъекции экстрактов из этих консервированных тканей.

На протяжении последних лет в качестве тканевых препаратов применяются не только препараты, приготовленный по методу академика Филатова, но и некоторые другие. Таковы, например, ткани, обработанные химически по Краузе, или ткани, высушенные по методу профессора Харченко, или, наконец, полученный особым образом из крови препарат Сабанеева – плазмол С-25.

В представленной диссертации излагаются результаты изучения лечебного действия при различных глазных заболеваниях подсадок плаценты, высушенной по методу профессора Харченко.

Текст диссертации изложен машинописью на 272 страницах. В литературном указателе приведено 268 источников, из них отечественных – 211 и зарубежных – 57.

К диссертации имеется приложение, в котором приведены краткие выписки из 378 историй болезней.

Содержание диссертации начинается литературным обзором, включающим в себе историю развития тканевой терапии, сводку опубликованных данных об эффективности тканевой терапии при различных заболеваниях, изложение техники, методики изготовления и применения тканевых препаратов, а также результаты исследований о природе биогенных стимуляторов.

Более чем в 2000 случаях глазных заболеваний и почти в 1500 случаях различных других заболеваний, судя по литературной сводке, тканевая терапия принесла с собой хороший, а порой прекрасный лечебный эффект.

Касательно природы биогенных стимуляторов, в настоящее время можно считать установленным, что они имеют отношение к группе непредельных ароматических кислот, или, во всяком случае, эти последние являются одним из слагаемых сложного комплекса биогенных стимуляторов.

Следующая глава диссертации посвящена описанию собственных наблюдений над применением при различных заболеваниях глаз тканевой терапии в форме подсадок сухой плаценты, приготовленной по методу профессора Харченко.

В 1945 г. в Украинском научно-исследовательском институте офтальмологии имени профессора Гиршмана впервые обратились к использованию высушенной, по методу профессора Харченко, плаценты в качестве подсадочного материала при тканевой терапии.

Позже профессор Харченко стал изготавливать высушенные ткани заводским путем, для проведения тканевой терапии в различных весовых количествах, стерилизованные и запаянные в ампулы. Все это упростило получение пересадочного материала для тканевой терапии и сослужило большую службу возможно более широкому использованию тканевой терапии не только в стационаре, но и в амбулаторных условиях, не только в крупных, но и в самых небольших лечебных учреждениях, вплоть до сельских участков.

С 1945 по 1950 г. в Украинском научно-исследовательском институте офтальмологии имени профессора Гиршмана проделано более 3000 лечебных подсадок сухой плаценты при различных глазных заболеваниях.

Длительно прослеженные случаи (400) были подвергнуты изучению. В данной работе и представлены материалы этого изучения.

Наибольшее количество приходится на больных с поражением роговицы. Эта группа включает в себе 198 пациентов. С поражением внутренних оболочек глаза (увеит, помутнение стекловидного тела, хориоретинит) – было 122 больных. С атрофией зрительного нерва – 49 больных, с пигментным ретинитом – 16 больных и с помутнением хрусталика – 15 больных.

А. Тканевая терапия подсадкой сухой плаценты при заболеваниях роговой оболочки

В огромном большинстве случаев процесс на роговой оболочке был односторонним. Характер заболевания был самым разнообразным: у 19 больных был поверхностный кератит, у 27 – язвенная форма кератита,

у 29 – глубокий кератит, у 7 – ожоги роговицы термические и химические, у 22 – фликтенулезный кератит, у 11 – трахоматозный паннус, кератоирит у 18 больных, у 8 – кератосклерит, остаточные явления после кератита у 9 больных, у 48 больных – рубцовые помутнения роговицы различной интенсивности и давности.

Этиология заболеваний у группы больных с кератитами трактовалась нами так: среди больных с поверхностным поражением роговицы у 7 причиной заболевания явилась малярия, у 4 – травма, у 5 – гриппозная инфекция, у остальных 3 больных этиология болезненного процесса была не выяснена.

Среди 27 больных с язвенным кератитом больше чем в половине случаев – у 15 – причиной образования язвы роговицы была та или иная травма, у 2 – язвенный фликтенулезный кератит, у 3 – язвы трахоматозные, у остальных 7 больных этиология заболевания была не установлена.

В группе больных с глубоким кератитом у 14 этиология заболевания была люэтическая, у 3 – малярийная, у 7 – туберкулезная, у 5 больных этиология заболевания была не выяснена.

Среди 26 больных с кератоиритами и кератосклеритами у 5 больных причиной заболевания явился сифилис, у 5 – туберкулез, у 3 – грипп, у 4 – малярия, у остальных 9 больных установить этиологию не удалось.

Все эти больные до проведения тканевой терапии подверглись различным терапевтическим воздействиям, местным и общим.

Из местных лечебных мероприятий применялись: закапывание тех или других капель (атропин, пилокарпин, хинин, дионин и т. д.). Из общих: осмотерапия, физиотерапия, специфическая антилюэтическая терапия и т. д.

Клиническую картину болезненного процесса до лечения подсадкой у всех наших пациентов мы не описываем, она была более или менее типовой для всех тех разновидностей заболевания роговой оболочки, с которым нам пришлось иметь дело.

Подсадка у 156 больных была однократной, у 33 больных – двукратной и у 9 больных – многократной.

Каких же результатов добились мы при лечении заболеваний роговой оболочки подсадкой сухой плаценты?

У 156 больных – 78,8% – результат был положительный и у 42 больных – 21,2% – подсадка сухой плаценты эффекта не дала.

Положительный результат заключался в уменьшении или исчезновении через некоторое время после подсадки воспалительных явлений, болевых ощущений и, что особенно важно, в повышении остроты зрения.

В некоторых случаях это происходило уже в самое ближайшее время после первой подсадки, в других случаях состояние клинического выздоровления наступило только после нескольких подсажек.

С какой же остротой зрения выписывались больные после лечения подсадкой сухой плаценты? Средние показатели для каждой из групп заболеваний после лечения сравнительно со средними показателями до лечения оказывались увеличенными чаще всего в 2–3 раза.

Если принять степень повышения остроты зрения за показатель эффективности лечения подсадкой сухой плаценты различных заболеваний роговой оболочки, то получится, что наилучшие результаты были достигнуты нами при ожогах роговицы и кератоиритах. При этих поражениях роговой оболочки острота зрения у леченных нами больных повысилась в три раза. Хорошие результаты мы наблюдали также после подсадки сухой плаценты больным с поверхностными кератитами различной этиологии, с фликтенулезными кератитами, а равно и с паренхиматозными кератитами.

Средняя острота зрения при этих заболеваниях у леченных нами больных повысилась более чем в два раза.

Довольно хорошие результаты получили мы при лечении подсадкой относительно свежих рубцовых помутнений. Средняя острота зрения поднялась с 0,15 до 0,23. Хуже дело обстояло со старыми, давними помутнениями после кератита. Эффект был мало удовлетворительный или даже сводился к нулю.

Большой интерес представляет решение вопроса о том, одинаково или по-разному действуют подсадки сухой плаценты при заболеваниях роговой оболочки различной этиологии. В этом смысле у нас сложилось мнение, что подсадка сухой плаценты может быть одинаково эффективной при заболеваниях родовой оболочки разной этиологии.

Б. Тканевая терапия подсадками сухой плаценты при заболеваниях сосудистого тракта

Несколько меньшей, по сравнению с группой больных, страдающих заболеванием роговой оболочки, была группа с заболеваниями сосудистого тракта. В нее входит 122 больных.

По локализации воспалительного процесса в увеальном тракте больные распределялись следующим образом: с иритами и иридоциклитами – 25 больных, с увеитами – 45 больных, с хориоидитами и хориоретинитами – 52 больных.

Этиологически все случаи с заболеваниями сосудистого тракта трактовались нами так: среди больных с иритами и иридоциклитами у 10 процесс был обусловлен острой инфекцией (возвратный тиф, малярия, грипп, ревматизм, инфекционная желтуха и т. д.), у 3 – туберку-

лезом, у 8 – травмой и у 4 больных этиология болезненного процесса осталась не выясненной.

Среди 45 больных с увеитом у 16 заболевание было обусловлено острой инфекцией, у 8 – туберкулезом, у 3 – сифилисом, у 9 – травмой и у 9 больных этиология была не установлена.

В группе больных с хориоидитами и хориоретинитами причиной заболевания у большинства – у 27 больных – явилась высокая близорукость, у 7 – туберкулез, у 4 – травма, у 14 больных этиологию болезненного процесса не удалось установить.

Во всех случаях клиническая картина различных заболеваний сосудистого тракта была более или менее характерной для этих заболеваний. Отклонения от типовых форм если и наблюдались, то чрезвычайно редко и в незначительной степени.

И эта группа больных с патологическими процессами сосудистой оболочки до проведения лечения подсадкой сухой плаценты подверглась, как и предыдущая группа, различным лечебным мероприятиям, местным и общим. Из местных мероприятий проводилось закапывание в конъюнктивальный мешок атропина, дионина, хинина, из общих – осмотерапия, резорбирующая терапия и физиотерапия. Все эти мероприятия либо вовсе не давали эффекта или эффект был очень небольшим.

У 92 больных подсадка была однократной, у 28 – двукратной и у 2 она было многократной.

Как и при кератитах, лечебный эффект проявлялся уже в первые 8–10 дней после подсадки и выражался в уменьшении воспалительных явлений, в уменьшении и даже исчезновении болевых ощущений, в рассасывании помутнений стекловидного тела, задних синехий, отложений на задней поверхности роговицы. Острота зрения повышалась.

Из 122 больных с заболеваниями сосудистого тракта, леченных подсадкой сухой плаценты, мы получили терапевтический эффект у 82 (67,2%), а у 40 больных (32,8%) – подсадка эффекта не дала.

Если судить об эффективности тканевой терапии при заболеваниях сосудистого тракта по визуальному фактору, то получается, что наилучший результат был достигнут нами при иритах, иридоциклитах и увеитах. Так как у большинства больных с иритами, иридоциклитами и увеитами процесс был более или менее острым, неудивителен и более благоприятный результат, полученный нами при этих формах заболеваний сосудистого тракта.

Несравненно меньшего эффекта добились мы при хориоидитах и хориоретинитах. При этом больные с миопическими хориоидитами дали более высокие показатели после лечения подсадками, а у больных с хориоидитами травматического и инфекционного происхождения было обнаружено незначительное улучшение остроты зрения.

Что касается эффективности лечения подсадкой сухой плаценты при заболеваниях сосудистого тракта различной этиологии, то на этот счет у нас сложилось следующее впечатление: при таких этиологических факторах заболевания сосудистого тракта, как возвратный тиф, малярия, инфекционная желтуха, лечебная подсадка более эффективна, чем при туберкулезе. Впрочем, это различие в эффективности тканевой терапии обуславливалось не столько, может быть, этиологическим моментом, сколько локализационным: при туберкулезных процессах поражалось место наилучшего зрения – желтое пятно.

В. Тканевая терапия подсадкой сухой плаценты при атрофии зрительного нерва

Следующую, довольно большую группу больных, леченных нами подсадкой сухой плаценты, составляли больные с атрофиями зрительных нервов. Всего под нашим наблюдением было 49 таких больных.

Основная группа больных с атрофиями зрительных нервов находилась в цветущем и зрелом возрасте от 20 до 50 лет. В подавляющем большинстве случаев поражение зрительного нерва было двухсторонним.

По этиологии атрофии зрительных нервов распределялись следующим образом: токсические атрофии, после отравления метиловым алкоголем, были у 24 больных, атрофии, наступившие в результате интоксикации плазмоцидом, – у 7 больных; табетические – у 3 больных, после заболевания центральной нервной системы и придаточных полостей носа (воспаление и травмы) – у 10 больных, у 2 после эмболии центральной артерии сетчатки и, наконец, невыясненной этиологии – у 3 больных.

Клиническая картина складывалась из резкого снижения остроты зрения, концентрического сужения поля зрения в одних случаях и наличия центральных скотом в других – снижения темновой адаптации, побледнения соска зрительного нерва. Зрачковые реакции у одних больных были вялые, у других отсутствовали, и у третьих были более или менее удовлетворительные.

Все больные до тканевой терапии подвергались разнообразным методам лечения. В частности, применялись спинномозговые пункции, переливание крови, осмотерапия и т. п. Эта многообразная терапия чаще всего оставалась безрезультатной, изредка наступало незначительное улучшение.

Результаты применения подсадки сухой плаценты у этой группы больных довольно скромные. Так, у 35 больных (71,4%) из 49 подсадка не принесла никакого улучшения, у 14 больных мы отметили некоторые сдвиги в состоянии остроты зрения и поля зрения. Острота зрения повышалась на 0,01, 0,02, 0,03, поле зрения расширялось в пределах 5°, 7°, 10°.

Средняя острота зрения для всех случаев атрофии зрительного нерва, леченных нами, равнялись до подсадки 0,04, после подсадки – эта средняя острота повысилась до 0,06. Это повышение остроты зрения касалось, главным образом, некоторых случаев атрофии зрительных нервов, обусловленных заболеванием центральной нервной системы, и частично – случаев токсической атрофии зрительных нервов.

Настоящие ощутимые улучшения визуальной функции среди леченных больных мы видели только четыре раза. В этих случаях после лечения подсадкой сухой плаценты острота зрения поднялась у одного больного с 0,1 до 0,4, у другого – с 0,2 до 0,6, у третьего – с 0,04 до 0,1 и, наконец, у четвертого больного – с 0,05 до 0,1,

Из этих четырех случаев, успешно леченных подсадкой, у двух атрофия зрительного нерва была обусловлена нейроинфекцией, в одном случае – отравлением метилалкоголем и в одном случае этиология была не установлена.

Г. Тканевая терапия подсадкой сухой плаценты при помутнении хрусталика

Кроме разобранных нами выше более или менее значительных групп больных с заболеванием роговицы, сосудистого тракта и зрительного нерва, мы пробовали применять подсадку сухой плаценты в небольшом количестве случаев и при некоторых других заболеваниях глаз, в частности при помутнении хрусталика.

Под нашим наблюдением находилось 15 больных с помутнением хрусталика. Из этих 15 случаев в 5 была травматическая катаракта, в 7 – осложненная и в 3 случаях – вторичная катаракта.

Из 5 больных с травматической катарактой у трех помутнение хрусталика наступило в результате проникающего ранения глаза, у двух – вследствие контузии. У трех больных второй глаз отсутствовал, а у двух на втором глазу имелось резкое понижение зрения.

Подсадка производилась в 2 случаях через 2–3 месяца после получения травмы, в 2 – через год, в одном случае – через 2 года.

Во всех наших 5 случаях результат подсадки сухой плаценты оценивался нами как положительный.

В 3 случаях мы получили в ближайшее время после подсадки значительное повышение остроты зрения: со счета пальцев у лица до 0,08; с 0,07 до 0,1; и с 0,08 до 0,3. У двух больных, где кроме катаракты было рубцовое изменение роговицы, зрение после подсадки поднялось незначительно.

Подсадка сухой плаценты при осложненной катаракте оказала более скромный лечебный эффект. Так, острота зрения после подсадки поднялась у одного больного, где катаракта в обоих глазах образовалась после увеита, со счета пальцев у лица до 0,03, у одного с 0,04 до 0,05 и еще у одного больного – со счета пальцев у лица до 0,04.

Что касается 3 случаев вторичной катаракты, то подсадка сухой плаценты в этих случаях никакого эффекта не дала.

Д. Тканевая терапия подсадкой сухой плаценты при пигментном ретините

Группа с пигментным ретинитом представлена 16 больными.

Клиническая картина складывалась из понижения остроты зрения, концентрического сужения поля зрения, в некоторых случаях почти до точки фиксации, из резко сниженной темновой адаптации и из дегенеративных изменений на глазном дне.

Все больные на протяжении многих лет подвергались другим разнообразным методам терапии.

Вся эта многообразная терапия обычно не давала эффекта, или эффект был временным.

Результаты применения подсадки сухой плаценты при пигментном ретините, в общем, незначительны. Из 16 больных, леченных нами подсадкой сухой плаценты, мы могли только у 4 больных отметить незначительное повышение остроты зрения и расширение поля зрения на 7–10°. Правда, в одном случае пигментного ретинита, с 24-летней давностью процесса, мы получили ощутимые результаты, которые выразились в повышении остроты зрения с 0,03 до 0,1 и расширении поля зрения на 5–10°. Некоторые больные отмечали субъективное улучшение сумеречного зрения.

* * *

Специальная глава диссертации посвящена описанию экспериментов, поставленных с целью выяснения характера действия водного экстракта из сухой плаценты на изолированное сердце лягушки, на сосуды изолированного уха кролика и на зрачок изолированного глаза лягушки.

Для изучения действия водного экстракта из сухой плаценты на изолированное сердце лягушки было проведено 19 опытов. Эти опыты показали, что влияние экстракта высушенной плаценты в разведении 1:10000, 1:5000, 1:2500, 1:1000 сказывалось в учащении ритма сердца и в некотором увеличении амплитуды сокращений.

Результаты 20 опытов на изолированном ухе кролика показали, что экстракт из высушенной плаценты оказывает несомненное сосудосуживающее влияние. Более выражено сосудосуживающее действие экстракта проявляется в разведении 1:1000, 1:500, 1:100.

И, наконец, в третьей серии опытов было установлено, что экстракт из высушенной плаценты в разведении 1:100 вызывает расширение зрачка изолированного глаза лягушки. Расширение зрачков мы наблюдали в 34 опытах из 40, т. е. в 85 %.

Результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что действие водного экстракта сухой плаценты соответствует действию симпатомиметических веществ. Последнее обстоятельство позволяет высказать предположение, что лечебный эффект на болезненный процесс при подсадке сухой плаценты совершается через нервную систему.

Наши исследования, естественно, не могут претендовать на полное раскрытие механизма действия подсадок сухой плаценты на целостный организм, деятельность которого регулируется высшим отделом центральной нервной системы – корой головного мозга. Они являются лишь самым начальным звеном в цепи исследований действия тканевой терапии на организм.

Выводы

1. Тканевая терапия, предложенная академиком Филатовым в 1933 году, является ценным методом лечения и нашла широкое применение не только в офтальмологии, но и в других областях медицины.

2. Плацента, высушенная по методу Харченко, не уступает по эффективности действия тканям, консервированным по другим методам, кроме того, использование в качестве подсадочного материала сухой плаценты, изготовленной заводским путем, делает проведение тканевой терапии более простым и доступным.

3. Лучшие результаты после подсадки сухой плаценты наблюдаются при воспалительных заболеваниях роговицы и сосудистого тракта.

При свежих воспалительных процессах подсадка сухой плаценты оказывается наиболее действенной.

4. Подсадка сухой плаценты оказывается достаточно эффективной также и при остаточных помутнениях роговицы после кератитов.

5. Хорошее влияние оказывает подсадка сухой плаценты на рассасывание хрусталика при травматических катарактах.

6. При пигментном ретините и атрофиях зрительного нерва разной этиологии подсадка сухой плаценты мало эффективна.

7. Конечный терапевтический эффект при подсадке сухой плаценты не зависит от этиологии болезненного процесса.

8. Экстракт из сухой плаценты обнаруживает на изолированных органах действие, подобное действию симпатомиметических веществ.

И.Г. ЕРШКОВИЧ

**Тканевая терапия последствий
военных травм глаза**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Одесса 1949

Украинский экспериментальный институт глазных болезней
им. В.П. Филатова

Одесский медицинский институт

Работа посвящена актуальному вопросу практической офтальмологии – лечению последствий военных ранений глаза.

Цель работы – изучение эффективности одного из активнейших методов лечения – тканевой терапии – при ряде тяжелых последствий военных повреждений глаза и некоторых хирургических ранениях. Этот метод, предложенный акад. В.П. Филатовым в 1933 году, является достижением отечественной медицины.

В основу работы были положены собственные клинические наблюдения на материале, обнимающем 381 случай последствий глазных и 40 случаев некоторых хирургических ранений (рубцы, каузалгия, фантомные боли), проведенная нами статистическая разработка материала в 904 случая глазных травм, а также данные наших экспериментальных исследований по изучению некоторых сторон теории тканевой терапии.

Работа представляет монографию на 600 стр. машинописи и состоит из вступления, 6 глав, заключения и литературного указателя, содержащего свыше 500 источников, преимущественно отечественной литературы.

Работа снабжена 70 рисунками, фотографиями, а также рядом приложений.

В I главе дана характеристика ранений и контузий глаз в Великой Отечественной войне на основании литературных данных и собственного материала.

Во II главе изложены история развития тканевой терапии, литературные данные о клиническом применении этого метода, приводятся методика приготовления и техника применения консервированных тканей и тканевых препаратов.

III глава посвящена собственным наблюдениям по применению тканевой терапии при последствиях ранений и контузий глаза.

В IV главе представлена практическая ценность метода тканевой терапии как подготовки к внутриглазным операциям на глазах, тяжело пострадавших от военной травмы, и особенно подчеркивается значение тканевой терапии при операциях на субатрофированных глазах.

В V главе изложены результаты собственных наблюдений по применению тканевой терапии при рубцах, нарушающих функции, при каузалгии и фантомных болях.

В главе VI приводятся литературные данные и собственные экспериментальные исследования по теории тканевой терапии.

Результаты настоящей работы вкратце заключаются в следующем:

При изучении характерных особенностей глазных повреждений в Великой Отечественной войне по сравнению с предыдущими вой-

нами, на основании литературных данных и собственного материала, было установлено, что, несмотря на большую тяжесть повреждений в Отечественной войне, обусловленную увеличением частоты перфоративных ранений глаза, размозжений глазного яблока, двусторонних повреждений глаз, комбинированных ранений и наличием других признаков, определяющих тяжесть ранений, исходы травм оказались сравнительно более легкими, чем это следовало бы ожидать. Указанное обстоятельство можно объяснить только хорошо поставленной организацией глазной помощи и применением активных методов лечения в период Отечественной войны на всех этапах эвакуации. Этим же объясняется рекордно высокий процент раненых, возвращенных в Советскую Армию в период Великой Отечественной войны, не имевший себе равных ни в одной из армий, ни в одну из минувших войн.

Начав вопрос о тканевой терапии с истории развития этого метода, мы сочли целесообразным разделить ее на 6 этапов, соответственно тем принципиальным изменениям, которые произошли в тканевой терапии в процессе ее развития.

I этап – самый ранний, когда акад. В.П. Филатов придерживался тканевой и видовой специфичности тканей, вводимых в организм с лечебной целью.

II этап – характеризуется отрешением от этого принципа и переходом к применению тканей различного гистологического и зоологического типов.

III этап – применение тканевых продуктов растительного происхождения, что способствовало упрощению методики тканевого лечения.

IV этап – введение стерилизации консервированных тканей и их дериватов в автоклаве, которая сыграла большую роль в устранении возможных опасностей тканевой терапии, широко ее распространении и дальнейшем упрощении методики.

V этап – применение пелоидов как нового источника биогенных стимуляторов, что способствовало практическому расширению метода и подтверждению некоторых положений теории тканевой терапии.

VI этап – применение препаратов, обогащенных биогенно-стимулирующими веществами и отдельных синтетически полученных групп биогенных стимуляторов, которое явилось результатом значительных достижений в изучении химической природы биогенных стимуляторов.

Такое разделение истории тканевой терапии позволяет лучше оценить значение тех изменений, которые претерпевал метод в процессе своего развития, практическую ценность этих изменений и теоретическое значение их для укрепления теории тканевой терапии.

Проделанная нами сводка литературных данных по применению тканевой терапии, объединяющая более 2000 случаев лечения глазных заболеваний и более 3000 случаев разных других заболеваний организма, позволила дать высокую оценку эффективности тканевой терапии на большом материале. Эти данные показывают, что даже при таких, казалось бы, бесперспективных в отношении прогноза глазных поражениях, как пигментная дегенерация сетчатки, атрофия зрительного нерва, или при таких тяжелых заболеваниях, как каузалгия, травматическая эпилепсия, самопроизвольная гангрена, и многих других, тканевая терапия может привести к стойкому улучшению или выздоровлению. Широкий диапазон действия тканевой терапии обуславливается самой сущностью метода, направленного на повышение сопротивляемости и стимуляцию реактивных свойств организма. Эта стимуляция приводит к рассасыванию рубцовой соединительной ткани, воспалительных выпотов и к усилению регенерации, чем и объясняется улучшение и выздоровление при многих патологических процессах (воспаление, дегенерация, расстройство кровообращения и др.).

Наши собственные наблюдения по применению тканевой терапии были проведены в течение 1942–1947 гг. в тыловых эвакуогоспиталях и Укр. экспериментальном институте глазных болезней на материале в 421 случай военных повреждений. Тканевая терапия была применена при последствиях глазных ранений в 381 случае и при рубцах, каузалгии и фантомных болях – в 40 случаях. Из 381 случая в 186 тканевая терапия проводилась без оперативного вмешательства, в 88, как подготовительный и последующий акты при операциях на субатрофированных глазах и в 107 – при частичной сквозной пересадке роговицы.

Из 186 случаев тяжелых последствий военных травм глаза улучшение было получено в 156 (84%), не было эффекта в 26 (14%) и ухудшение, вследствие образования отслойки сетчатки или прогрессирования атрофии зрительного нерва, наступило в 4 случаях (2%).

Представленный материал состоит из 58 случаев травматического иридопиклита, 20 случаев изменений стекловидного тела, 70 случаев травматического хориоретинита и 38 случаев атрофии зрительного нерва после ранений и контузий. Результаты лечения по отдельным группам были следующие; на 58 больных с тяжелым травматическим иридоциклитом при давности ранения от 1 до 8 мес улучшение было получено у 53 больных, не было эффекта у 5 больных. Значительное улучшение зрения с известным восстановлением трудоспособности было получено у 24 больных на 29 глазах.

Из 20 случаев тяжелых травматических изменений стекловидного тела (в 6 случаях был мощный экссудат, инкапсулирующий инородное

тело, в 5 – ретракционная отслойка сетчатки, в 7 – гемофтальм и в 2 – пролиферирующий ретинит), в 17 наблюдалось улучшение, в 2 не было эффекта и в 1 наступило ухудшение, вследствие прогрессирования отслойки сетчатки.

Резкое улучшение зрения имело место в 5 случаях, а в 2 случаях, которые ранее рассматривались как безнадежные, была восстановлена трудоспособность при сроке наблюдения в 2½ и 4 года.

На 70 больных с травматическим хориоретинитом, несмотря на тяжесть поражения (у 51 больного отмечались изменения в области желтого пятна, в том числе у 8 – дырчатый дефект, у 43 больных хориоретинит сопровождался поражением зрительного нерва) под влиянием тканевой терапии улучшение было получено у 59 больных, в том числе у 22 – значительное, не было эффекта у 10, и наступило ухудшение у одного больного, вследствие развившейся отслойки сетчатки.

Улучшение наблюдалось и у тех больных, которые поступали для лечения спустя продолжительное время после ранения (27 больных поступили и через срок свыше года), когда можно было предполагать, что изменения глазного дна уже необратимы.

Из 38 больных (64 глаза) с атрофией зрительного нерва после проникающих ранений черепа и контузий с весьма низким зрением (на 11 глазах зрение равнялось нулю, на 9 глазах – неправильному световосприятию, на 30 глазах находилось в пределах от счета пальцев у лица до 0,05 и только на 14 глазах было выше 0,05) под влиянием тканевого лечения зрение повысилось на 40 глазах, осталось без изменения на 22 и улучшилось на 2 глазах. Эффект был получен и у больных с большой давностью ранений (у 24 больных давность ранения – от 1 года до 4 лет).

На материале в 186 случаев сроки наблюдения были до 6 месяцев в 114 случаях, от 1/2 до 1 года – в 44, от 1 до 2 лет – в 23 и от 2 до 4 лет – в 5 случаях.

Высокая успешность тканевой терапии, достигающая 84%, несмотря на давность ранения, продолжительное и безэффектное лечение на предыдущих этапах и большую тяжесть случаев, позволяет заключить, что тканевая терапия является мощным средством лечения указанных последствий военных повреждений глаз, играющим большую роль в восстановлении трудоспособности раненых и инвалидов Отечественной войны.

К группе последствий ранений, которые не могут быть подвергнуты одному только консервативному лечению, а нуждаются в операции, относятся т.н. субатрофированные глаза, которые ранее считались не подлежащими лечению и рассматривались как безнадежные.

Субатрофия глаза является результатом тяжелого иридоциклита или увеита, чаще всего после проникающих ранений глазного яблока.

Под нашим наблюдением находилось 88 больных (90 глаз) с субатрофией глазного яблока. Сроки от ранения до операции составляли в среднем 1 год 8 месяцев. Из 90 глаз в 77 зрение было понижено до светоощущения и только на 13 глазах имелось предметное зрение от счета пальцев у лица до 0,04. На 47 глазах, т. е. более чем в 1/2 случаев была неправильная проекция света, что при наличии ряда других осложняющих моментов не давало оснований рассчитывать на успех. Тем не менее результаты лечения были весьма эффективные.

Под влиянием одной только тканевой терапии наблюдалось улучшение на 36 глазах: восстановление правильной светопроекции на 28 глазах и повышение форменного зрения на 8 глазах.

После операции и последующей тканевой терапии улучшение зрения было получено на 56 глазах, ухудшение на 2 и не было эффекта на 32 глазах. На 34 глазах улучшение зрения было значительным. У 15 больных повышение зрения достигало 0,05–0,1, что являлось достаточным для частичного восстановления трудоспособности. Принимая во внимание тяжесть ранений, эти результаты нужно оценивать как крупный успех в борьбе за восстановление зрения на субатрофированных глазах после тяжелой военной травмы.

Приведенные данные позволили нам (акад. В.П. Филатов и И. Г. Ершкович) высказать взгляд о необходимости пересмотра понятия о т. н. «неизлечимой военной слепоте», которое должно быть сужено за счет исключения из этой группы всех последствий ранений с неправильной и неуверенной проекцией света и некоторых случаев со зрением, равным нулю, а также за счет последствий ранений с явлениями субатрофии глазного яблока. Это мнение находит подтверждение и со стороны ряда других авторов (Колен, Тихомиров, Родигина, Дашевский, Краснов, Покровский, Бочеввер и др.).

Восстановление зрения в т. н. «безнадежных» и «сомнительных» случаях военной слепоты может быть достигнуто при упорном и систематическом применении ряда консервативных и оперативных методов лечения, в том числе и методов стимулирующей терапии, из которых на первое место вполне заслуженно должна быть поставлена тканевая терапия по методу акад. В.П. Филатова.

К той же группе последствий ранений, которые требуют не только консервативной терапии, но и оперативного вмешательства, относятся тотальные и почти тотальные бельма, при которых основная роль в восстановлении зрения принадлежит частичной сквозной пересадке роговицы. Тканевая терапия в этих случаях является вспомогательным лечебным фактором, который вместе с тем оказывает значительное влияние на окончательные результаты операции.

Материал школы акад. В.П. Филатова, в том числе и наш личный, с 1942 по 1946 г. охватывает 130 операций частичной сквозной пере-

садки роговицы на 113 глазах у 107 больных. В большинстве случаев мы имели дело со значительно осложненными, часто эктазированными или уплощенными бельмами, с наличием последовательной глаукомы, субатрофии глазного яблока и др. Такие случаи считались не подлежащими пересадке роговицы. Несмотря на неблагоприятные условия для кератопластики и нередко осложненное послеоперационное течение (глаукома, образование ретрокорнеальной пленки), были получены весьма ободряющие результаты. На 130 операций, из которых 109 было произведено при бельмах IV и V категорий, прозрачное приживление было получено в 23 случаях (17,7%), полупрозрачное – 15 случаях (11,6%). Повышение зрения с известным восстановлением трудоспособности отмечалось в 21 случае – 16,1%, а если считать и незначительное повышение зрения, то успешность достигала 35%.

Как уже упоминалось, тканевая терапия, проводившаяся до операции и в послеоперационном периоде, сыграла значительную роль в указанных результатах. Под влиянием тканевого лечения уже до операции на 17 глазах отмечалось повышение зрения. В результате тканевой терапии, к которой следует отнести и лечебное влияние пересаженного трансплантата, в 51 случае наблюдалось просветление бельма, в отдельных случаях отмечалось также рассасывание ретрокорнеальных пленок и просветление трансплантата.

Благоприятные результаты, полученные школой акад. В.П. Филатова при пересадке роговицы на осложненных бельмах после военной травмы, говорят о необходимости широкого распространения этой операции, при которой следует проводить тканевую терапию в до- и послеоперационном периодах.

Встречаясь при выполнении настоящей работы с большим числом комбинированных ранений, мы не могли не обратить внимания на то исключительно благоприятное влияние, которое оказывает тканевая терапия на некоторые последствия хирургических ранений.

При изучении эффективности тканевой терапии на 28 случаях рубцов после военных травм и ожогов мы отметили в 26 случаях резко выраженное размягчение и рассасывание рубцовой ткани, сопровождавшееся улучшением тех функциональных нарушений, которые были обусловлены рубцами. Это улучшение наблюдалось и в тех случаях, которые уже нередко подвергались продолжительному лечению другими методами (физиотерапия, механотерапия и др.) без эффекта или с незначительным улучшением.

Параллельно с размягчением рубцовой ткани наблюдалось улучшение сопутствующих вегетативных и трофических расстройств, исчезновение болей, восстановление нарушенной чувствительности, ускорение заживления вялогранулирующих ран, устранение смещений и улучшение или восстановление двигательных функций.

Тканевая терапия оказывает влияние не только на поверхностные кожные рубцы, но и на глубоко расположенные рубцовые изменения. Так, мы впервые, при консультации нейрохирурга, применили тканевую терапию в 2 случаях травматической эпилепсии после проникающих ранений черепа с весьма положительными эффектами. Проф. Баккал и Попадато в дальнейшем на большем материале подтвердили несомненную ценность тканевой терапии при этом тяжелом заболевании.

Значительные результаты были нами отмечены при тканевом лечении фантомных и каузалгических болей. Во всех наблюдавшихся нами 6-ти случаях фантомных болей мы получили полное выздоровление. Из 6 случаев каузалгии, в том числе и весьма тяжелой, мы получили выздоровление в 4 и улучшение в 1 случае.

Наш опыт тканевой терапии рубцов и болевого синдрома хотя и невелик, но полученные результаты столь убедительны, что в сочетании с литературными данными они позволяют говорить о целесообразности применения тканевого лечения при этих заболеваниях.

При проведении настоящей работы мы не ограничились только практической задачей – доказать на клинических наблюдениях эффективность тканевой терапии при последствиях военных травм глаза. Мы задались целью осветить также некоторые теоретические вопросы.

Изложив основные положения теории тканевой терапии, мы привели литературные данные и экспериментальные исследования, проведенные в школе акад. В. П. Филатова, подтверждающие эти положения.

Мы остановились на физических свойствах, механизме действия и химической природе биогенных стимуляторов и показали, что благодаря исследованиям последнего времени, в которых значительное место занимают работы лабораторий Укр. эксперимент. института глазных болезней, наши знания о химической природе биогенных стимуляторов значительно продвинулись вперед.

Особенное внимание мы уделили изучению факторов, вызывающих образование биогенных стимуляторов в отделенных от организма тканях и в целых живых организмах. Согласно теории акад. В. П. Филатова, всякая живая ткань под влиянием неблагоприятных, но не убивающих факторов среды подвергается биохимической перестройке. При этом в тканях вырабатываются вещества, позволяющие им сохранять жизнь в неблагоприятных условиях, – т. н. «вещества сопротивления» или «биогенные стимуляторы».

Эти неблагоприятные факторы, по мнению акад. В. П. Филатова, могут быть весьма разнообразны. Наиболее изученными из них являются пониженная температура для животных тканей и темнота для зеленых растений.

Мы привели целый ряд данных из области биологии, подтверждающих значение холода и повышенной температуры, темноты, механического повреждения, химического воздействия, лучистой энергии и других факторов, вызывающих при определенных условиях образование биогенных стимуляторов. Вместе с тем мы показали, что эти данные в свете теории тканевой терапии получили новое объяснение, способствующее более полному пониманию многих неясных сторон ряда биологических явлений.

По предложению акад. В. П. Филатова, мы занялись изучением вопроса о значении местного рентгеновского облучения как фактора, вызывающего образование в животном организме биогенных стимуляторов.

Стимулирующее влияние малых доз рентгеновских лучей на основании целого ряда исследований, проведенных на животных и растениях, можно считать установленным. Однако характер образующихся при этом веществ еще далеко не изучен.

Наши собственные экспериментальные исследования имели целью изучить стимулирующую активность веществ, образующихся в коже и крови животного, подвергнутого местному рентгеновскому облучению, путем исследования влияния их на регенеративный процесс у других животных, не подвергавшихся рентгеновскому освещению. При такой постановке опытов мы рассчитывали выяснить некоторые свойства биологически активных веществ, образующихся при рентгеновском освещении, которые позволили бы нам установить общность их с биогенными стимуляторами акад. В. П. Филатова.

В течение 1946–1949 гг. нами было поставлено 6 серий опытов. Изучалась стимулирующая активность автоклавированных экстрактов кожи и крови кроликов, подвергнутых местному рентгеновскому облучению, в дозировке, которая вызывала рентгеновскую реакцию типа ожога 1-й степени. Примененная дозировка равнялась от 1240 до 1280 рентгенов.

Тестом для наблюдений служила скорость регенерации кожных дефектов одинакового размера на ухе кроликов и на спинке белой мыши под влиянием указанных экстрактов по сравнению с контролем.

Стимулирующая активность экстрактов изучалась также на активации процесса дрожжевого брожения – тесте, разработанном акад. В. П. Филатовым и доц. В. А. Бибером. Исследование велось в сравнительном разрезе – изучалась стимулирующая активность экстрактов кожи и крови кроликов, подвергшихся рентгеновскому облучению, по сравнению с таковыми необлученных животных и контролем.

В результате исследований выяснилось, что стимулирующая активность экстрактов при указанной дозировке рентгенооблучения в значительной степени зависит от сроков облучения. Если через сутки после рентгеновского облучения, т. е. до наступления рентгеновской

реакции, а также через 11–12 дней, т. е. на высоте рентгеновской реакции, еще не имеет место появление стимулирующих веществ, то кожа и кровь облученного животного через 3 недели после рентгеносвечения, т. е. по затихании рентгеновской реакции, приобретают ясно выраженные стимулирующие свойства и экстракты их обладают значительно выраженной биологической активностью. Действие рентгеновского облучения не является только местным, а распространяется на весь организм. Появление стимулирующих веществ отмечается не только в облученном участке кожи, но и в коже, взятой для приготовления экстракта из отдаленной от освещения области, а также в крови облученного животного. Наибольшей стимулирующей способностью обладает кровь животного, подвергнутого рентгеновскому облучению. Активность кожи в месте облучения и в отдаленной от освещения области приблизительно одинакова. При сравнении стимулирующей активности крови животного, подвергнутого местному рентгеновскому освещению, и крови необлученного животного, как свежей, так и консервированной на холоде, оказалось, что кровь облученного животного и консервированная кровь обладают приблизительно одинаковым стимулирующим влиянием на регенеративный процесс, в то время как свежая кровь не обладает стимулирующей активностью. Следовательно, рентгеновское облучение в отношении образования в тканях стимулирующих веществ оказывает такое же действие, как и консервация на холоде.

С другой стороны, активные вещества, образующиеся в тканях под влиянием рентгеновского облучения, обладают одинаковыми физическими свойствами с биогенными стимуляторами. Они термостабильны, так как переносят стерилизацию в автоклаве при 120° и отличаются способностью легко растворяться в воде.

Сходство биологического действия экстрактов консервированной крови и крови облученного рентгеном животного, а также сохранение активности последней после автоклавирования, что является одной из характерных особенностей биогенных стимуляторов, позволяет сделать заключение об идентичности т. н. «веществ рентгеновского облучения» с биогенными стимуляторами акад. В. П. Филатова.

Наши исследования по рентгеновскому облучению вносят существенное дополнение к данным, полученным в школе акад. В. П. Филатова о значении холода, темноты, механической травмы, мышечного утомления и ультрафиолетового облучения в выработке биогенных стимуляторов, которые подтверждают положение теории тканевой терапии о большом разнообразии факторов, вызывающих образование биогенных стимуляторов. Наши данные подтверждают и другое важное положение теории о возможности образования биогенных стимуляторов под влиянием неблагоприятных факторов среды, не только в отделенных от организма тканях, но и в целых живых организмах.

В заключительной части работы подчеркивается огромное значение тканевой терапии, которая является крупным вкладом в отечественную науку. В настоящее время тканевая терапия вышла далеко за пределы медицины и приобретает все больше значение в физиологии, биологии, биохимии, агрономии и других научных дисциплинах. Сейчас подвергаются научной разработке многие практические и теоретические стороны этого важнейшего вопроса.

Работы школы акад. В. П. Филатова показывают, что тканевая терапия вступила в новую стадию своего развития, когда успешно применяются с лечебной целью препараты, состоящие из синтетически полученных групп биогенных стимуляторов, что намечает широкие перспективы для дальнейшего развития этой актуальной проблемы современной медицины.

Настоящая работа на значительном клиническом материале устанавливает большую практическую ценность тканевой терапии для лечения тяжелых последствий военных повреждений глаза, подтверждает практическое значение пересадки роговой оболочки при осложненных травматических бельмах и доказывает необходимость лечения и возможность восстановления зрения у военнослепых, рассматривавшихся ранее, как случаи «неизлечимой военной слепоты».

**ТКАНЕВАЯ ТЕРАПИЯ.
ПЛАЦЕНТА**

Раздел IV

**АКУШЕРСТВО
И
ГИНЕКОЛОГИЯ**

И.И. КЛИНОВА

**Влияние плаценты
на свертываемость крови**

14.750 – Акушерство и гинекология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Чита 1972

Работа выполнена на кафедре акушерства и гинекологии и на кафедре нормальной физиологии Читинского государственного медицинского института

Научные руководители:

Н.В. Анастасьева, доктор медицинских наук, профессор

Б.И. Кузник, доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

А.А. Радионченко, доктор медицинских наук, профессор

В.И. Тетерина, кандидат медицинских наук, доцент

Внешний отзыв получен из Омского медицинского института им. М.И. Калинина.

Защита диссертации состоялась в 1972 г. на заседании Ученого совета Томского медицинского института.

С диссертацией можно ознакомиться в медицинской библиотеке.

Одной из основных задач советского здравоохранения является снижение материнской заболеваемости и смертности. Среди причин материнской смертности одно из первых мест занимают патологические кровотечения, достигающие 10–48% от общего числа родов (Н.Н. Рембез и сотр., 1963, 1965; И.М. Старовойтов и сотр., 1963; М.И. Медведева, 1963; В.А. Голубев, 1964; Н.Н. Савицкий, 1965; Н.С. Бакшеев, 1965, 1966; Л.В. Подгаевская, 1969–1970), а также тромбоэмболические заболевания, составляющие 0,3–2,07% (В. Stentrom, 1955; W.Th. Burns, 1956; В.П. Михайлов, А.А. Терехова, 1957; G. Kese, 1958; А.Д. Исаева, 1967; Н. Ludwig, 1970).

В последние годы важное значение в осуществлении послеродового и послеабортного гемостаза придается факторам свертывания крови хориона и плаценты. Однако до сих пор окончательно не выяснено, на каком сроке гестации они появляются и какова их активность в зависимости от роста беременности. Не установлено, каким путем факторы свертывания крови могут попадать из плаценты в общую циркуляцию. Недостаточно изучено влияние операции медицинского аборта на показатели свертывания крови. Не ясен вопрос о роли плаценты в регуляции свертываемости крови.

Плацента является гормональноактивным органом, влияющим на внутреннюю среду организма беременной и вызывающим значительные изменения в работе эндокринных желез, что не может не отражаться на процессе свертывания крови. Плацента также и сосудистый орган. Вместе с тем известно, что сосудистая стенка принимает активное участие в регуляции свертывания крови, выделяя тромбопластический фактор и активаторы фибринолиза в общий кровоток (Т. Shimamoto, Т. Ishioka 1963; Б.И. Кузник и соавт., 1964–1972; Д.М. Зубаиров и соавторы, 1966–1971). Однако не ясно, могут ли сосуды плаценты выбрасывать в кровяное русло факторы гемокоагуляции и таким образом влиять на свертывание крови у беременных, рожениц и родильниц.

Целью настоящей работы явилось выяснение роли плаценты в регуляции свертывания крови у беременных, рожениц и родильниц.

Перед нами были поставлены следующие задачи:

1) Изучить причины патологических кровотечений, связанных с родами и послеродовым периодом.

2) Исследовать показатели свертывания крови у беременных на ранних этапах гестации.

3) Выяснить, какие факторы свертывания крови содержатся в хорионе и плаценте и на каком этапе беременности они формируются.

4) Проследить влияние операции искусственного выкидыша на показатели свертывания крови у женщин в 1-м триместре беременности.

5) Установить, могут ли факторы свертывания крови выделяться из плаценты под влиянием различных гуморальных раздражителей.

Методы исследования

Для выяснения причин патологических кровотечений в родах и послеродовом периоде в условиях г. Читы были подвергнуты анализу 539 историй родов, происшедших в центральном родильном доме за 1965–1967 годы. Кроме того, изучены показатели свертывания крови у женщин в 1-м триместре беременности и влияние на них операции искусственного выкидыша. При этом исследовали кровь 13 не беременных и 29 женщин со сроком беременности 6–12 недель до операции медицинского аборта, в момент ее, через 2 часа и на 3-и сутки после операции.

Определялось время рекальцификации плазмы (Н. Berger-hof и L. Roka), толерантность плазмы к гепарину L. Poller, В.П. Балуда), протромбиновый комплекс (ЛИПК), тромбиновое время (Сирман), свободный гепарин (Б.И. Кузник), уровень фибриногена (А.Р. Рутберг), естественный лизис и ретракция кровяного сгустка (М.А. Котовщикова и Б.И. Кузник) и плотность сгустка (Б.И. Кузник и М.А. Котовщикова).

Для выяснения, на каком этапе беременности формируются тканевые факторы, подвергнуто исследованию 9 хорионов 6–8 недель, 12 хорионов 9–13 недель, 8 плацент 28–37 недель и 58 зрелые плаценты. Из ткани хориона или плаценты приготавливались экстракты, разводились в 10, 100, 1000, 10000, 100000 раз и исследовались на содержание в них факторов гемокоагуляции. Определялось время рекальцификации плазмы (Бергергоф и Рока), тромбиновое время (Сирман), лизис эуглобулинов (Н. Kowarzyk, К. Buluk), активность фибриназы (В.П. Балуда и соавт.).

Для решения вопроса о природе фибринолитических агентов поставлены опыты на фибриновых пластинах (Astrup, Mulertz, 1952).

Для того чтобы выяснить, могут ли факторы свертывания крови поступить из плаценты в общий кровоток, подвергнуто исследованию 55 плацент, взятых тотчас после нормальных неосложненных родов.

Плаценты через сосуды промывались физиологическим раствором до получения прозрачной жидкости, вытекающей из вены, после чего через них пропусклся раствор применяемых препаратов и брались пробы через 5, 10, 20 и 30 минут от начала перфузии. Всего произведено 7 серий исследований. В первой использовали физиологический раствор, во второй – раствор с адреналином (1 мл 0,1 % раствора на 500 мл физраствора), в третьей – с питуитрином (5 ед. на 500 мл физраствора), в четвертой – с холин-хлоратом (2,5 мл 20 % раствора на 500 мл физраствора), в пятой – со смесью адреналина, питуитрина и холин-хлората в той же концентрации, в шестой – с гистамином (1 мл 0,1 % раствора гистамина на 5000 мл физраствора), в седьмой – раствор со смесью адреналина, питуитрина, холин-хлората и гистамина в тех же дозах.

Полученные растворы центрифугировались для осаждения случайно попавших элементов крови в течение 5 минут при 1500 об / мин. В опыте исследовалась надосадочная жидкость. Определялось влияние каждой пробы на время рекальцификации плазмы, тромбиновое время и скорость лизиса эуглобулинов. О наличии в перфузатах факторов свертывания крови и фибринолиза судили по разнице величин, полученных в контроле и опыте. Общее количество всех проведенных анализов составило 3032.

Полученные результаты обработаны методом вариационной статистики и вычислены показатели вероятности различия (P).

Анализ причин патологических кровотечений в родах и послеродовом периоде в условиях города Читы

Аналізу подвергнуто 539 историй родов, происшедших в центральном родильном доме за 1965–1967 годы. Всего за этот период времени прошло 4828 родов.

Сто родов протекали с физиологической кровопотерей и 439 – с патологической. Роды с физиологической кровопотерей были взяты как контроль для изучения течения послеродового периода. Роды, осложненные кровотечением, составили 9% от общего их числа.

Первобеременных с патологическими кровотечениями в родах было 155 (35,4%), повторнобеременных 284 (64,6%). В возрасте до 20 лет было 34 (7,7%), 20–25 лет – 166 (37,7%), 26–30 – 132 (30%), 31–35 – 62 (14%), 36–40 – 27 (6,1%), старше 40 лет – 10 (2,2%). Не указан возраст в истории родов у 8 женщин. Среди обследованных рабочие составили 41% (180), служащие – 50% (220), не работали 9% (39). Самопроизвольные и искусственные выкидыши перенесли в прошлом 254 (57,8%) роженицы, гинекологические заболевания – 29 (6,6%), сердечно-сосудистые заболевания имелись у 28 (6,3%), болезнь Верльгофа – 2 (0,46%). Воспалительные заболевания (катар верхних дыхательных путей, грипп, ангина, пневмония) во время беременности перенесли 81 (18,5%), токсикозы I и II половины беременности – 55 (12,5%) женщин.

Среди женщин с патологическими кровопотерями родоразрешилось доношенным плодом 382 (87,0%), переносенным – 36 (8,2%), недоношенным – 21 (4,8%). У половины рожениц (50,6%) длительность родового акта не превышала 12 часов, у 60 (36,6%) – до суток, у 52 (11,8%) – свыше суток; 5 женщин родоразрешено путем операции кесарева сечения. У женщин с патологической кровопотерей в родах преждевременное излитие околоплодных вод отмечено в 16,2% (71),

раннее – в 44,1% (195), родовая слабость – у 58 (13,2%), стремительные и быстрые роды – у 54 (12,3%), токсикозы беременных в момент родового акта – у 49 (11,1%). Оперативные вмешательства в родах были у 44 (10%), предлежание плаценты – у 14 (3,2%), сердечно-сосудистая патология у 10 (2,2%), преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты – у 7 (1,6%), многоплодие – у 7 (1,6%) женщин. Роды крупным плодом (свыше 4000 г) были у 89 (20,27%) женщин.

Непосредственными причинами патологических кровопотерь в родах и послеродовом периоде послужили: нарушения в последовом периоде при отделении и выделении последа у 191 (43,5%), гипотония матки в раннем послеродовом периоде у 164 (37,35%), травма родовых путей у 13 (2,96%), предлежание плаценты у 14 (3,2%), преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты у 7 (1,6%), многоплодная беременность – у 7 (1,6%).

Особого внимания заслуживала группа из 50 человек (11,39% от всех родов с патологической кровопотерей), где причину кровотечения установить не удалось. Послед у этих женщин отделился и выделился самостоятельно, обычный по размеру, целый, матка после его выделения хорошо сократилась, существенной травмы со стороны родовых путей не было. Вместе с тем кровопотеря превышала физиологическую норму, свертываемость крови была замедленной, сгустки рыхлые. Это позволило считать, что причиной кровотечения у этих женщин могли быть нарушения в свертывании крови, возникшие в процессе родового акта.

Анализируемый материал показал, что ведущими причинами патологических кровотечений являются нарушения в последовом периоде, гипотония матки в раннем послеродовом периоде, обусловленная осложненным течением родового акта (стремительные, быстрые, затяжные роды), предлежание плаценты, отслойка нормально расположенной плаценты, травма родовых путей и патология свертывания крови, развивающаяся в процессе родового акта.

Способствуют патологическим кровотечениям токсикозы беременности, воспалительные процессы, сердечно-сосудистая патология, перенесенные во время беременности инфекции, а также оперативные вмешательства, ведущие к нарушению приспособительных реакций организма.

Анализируемый материал подтвердил мнение, что число осложнений в послеродовом периоде прямо пропорционально частоте кровотечений и связано с величиной кровопотери (П. А. Белошапко, 1955; С. Ахметова, А. Зейналова, 1955; Е. С. Кушнирская и Е. Д. Иванова, 1958; Э. Н. Сиднеева, 1962; Смолина, 1959; Л. Н. Гранат и соавт., 1967).

Осложненное течение послеродового периода встретилось в 5 раз чаще при патологической кровопотере, чем при физиоло-

гической. В контрольной группе осложнения наблюдались в 13%, а у женщин с патологической кровопотерей – в 69,9%. Наибольший процент осложнений в послеродовом периоде падает на постгеморрагическую анемию (59,2%). Отмечен рост послеродовых локализованных заболеваний у женщин с патологической кровопотерей, повышен процент субинволюций матки, субфебрилитета без выясненного диагноза, частоты гипогалактий и трещин сосков.

Все это свидетельствует о вредном влиянии патологических кровотечений на здоровье женщин и требует детального изучения причин, вызывающих патологические кровотечения, осложняющие родовой акт и послеродовой период.

Тканевые факторы свертывания крови в плаценте и их роль в процессе гемостаза

Сведения о наличии факторов свертывания крови в плаценте и хорионе немногочисленны и противоречивы. До сих пор не ясно, на каком этапе гестации формируются тканевые факторы «акушерских тканей», а также какую роль они играют в механизме развития гиперкоагуляции при беременности и родах. Нами изучено содержание тромбопластического фактора, антигепариновой субстанции, фибриназы и антифибринолизина в хорионе и плаценте различных сроков беременности. Оказалось, что экстракты хориона 6–8 недель беременности содержат очень активный тромбопластический фактор, ибо сокращают время рекальцификации плазмы даже при разведении в 100000 раз. Тромбиновое время под влиянием этих экстрактов также резко укорачивалось, этот эффект сохранялся при разведении вытяжек в 10 и 100 раз, что связано с наличием антигепариновых субстанций. Экстракты хориона 6–8 недель беременности содержат фибрин – стабилизирующий фактор, ибо задерживают лизис фибринового сгустка в мочеvine. Фибринолиз под влиянием экстрактов хориона тормозился при разведении экстракта в 10 раз, более слабые концентрации не влияли на этот показатель. Торможение фибринолиза связано с наличием ингибиторов этого процесса.

С разведением экстракта их влияние на изучаемые показатели ослабевало. Так, время рекальцификации плазмы под влиянием экстракта, разведенного в 10 раз, сокращалось на 90,3% ($P < 0,001$), в 100 раз – на 82% ($P < 0,001$), в 1000 раз – на 68% ($P < 0,001$), в 10000 раз – на 49,2%, в 100000 раз – на 35% ($P < 0,001$).

Тромбиновое время под действием экстрактов хориона 6–8 недель в разведении 1:10 укорачивалось на 64% ($P < 0,001$), а при разведении в 100 раз – на 16% ($P < 0,001$) и в 1000 – на 2% ($P < 0,05$).

Скорость лизиса эуглобулинового сгустка задерживалась под влиянием экстракта, разведенного в 10 раз, на 45 % ($P < 0,001$), а растворение в кислой щавелевокислой мочеvine – на 54 % ($P < 0,001$).

Мы не смогли при помощи используемых методов обнаружить в экстрактах хориона ранних сроков беременности фибринолитические агенты.

Экстракты хориона 9–13 недель беременности также ускоряли свертывание крови и тормозили фибринолиз. Время рекальцификации плазмы под влиянием вытяжки, разведенной в 10, 100, 1000, 10000, 100000 раз, соответственно сокращалось на 88 % ($P < 0,001$), 80,5 % ($P < 0,001$), 65 % ($P < 0,001$), 39,6 % ($P < 0,001$), 19,6 % ($P < 0,001$).

Тромбиновое время укорачивалось под действием разведенного в 10 раз экстракта на 59,2 % ($P < 0,001$), в 100 раз – на 27 % ($P < 0,001$). Более слабые концентрации экстрактов не изменяли этого показателя.

Лизис фибринового сгустка в щавелевокислой мочеvine замедлялся на 77 % ($P < 0,001$), а растворение эуглобулинов тормозилось на 39 % ($P < 0,001$) (в этих исследованиях применялись экстракты, разведенные в 10 раз).

Таким образом, хорионы 6–8 и 9–13 недель беременности содержат в своем составе тромбопластический и антигепариновый факторы, фибриназу и ингибиторы фибринолиза. Действие их мало отличается друг от друга.

Экстракты плаценты 28–37 недель вызывали аналогичные сдвиги со стороны свертываемости крови и фибринолиза. Время рекальцификации плазмы при разведении экстрактов в 10, 100, 1000, 10000, 100000 раз укорачивалось соответственно на 89,5 % ($P < 0,001$), 81,1 % ($P < 0,001$), 63,4 % ($P < 0,001$), 44 % ($P < 0,001$) и 23 % ($P < 0,001$).

Тромбиновое время при разведении экстрактов в 10 раз укорачивалось на 65,6 % ($P < 0,001$), а в 100 раз – на 26 % ($P < 0,001$).

Экстракты плаценты 28–37 недель содержат фибриназу. Лизис фибринового сгустка в щавелевокислой мочеvine задерживался на 101 % ($P < 0,001$). Это говорит о том, что с увеличением срока беременности активность фибриназы в плаценте повышается.

Скорость растворения эуглобулинового сгустка под влиянием разведенного в 10 раз экстракта тормозилась на 42 % ($P < 0,001$).

Экстракты зрелых плацент вызывали аналогичные изменения показателей свертывания крови и фибринолиза, что и вытяжки хориона и плаценты различных сроков беременности. Следует лишь отметить, что активность антигепаринового фактора зрелых плацент проявлялась даже при разведении в 1000 раз.

Методом фибриновых пластин установлено, что экстракты плаценты не содержат в своем составе активного плазмينا (отсутствие лизиса под влиянием экстрактов на гретых фибриновых пластинах), однако

в них присутствует небольшое количество плазминогена (наличие лизиса на гретьх пластинах под влиянием субстрата со стрептокиназой). Последний, по-видимому, прочно адсорбирован на сосудах плаценты. В экстрактах обнаружен также слабый проактиватор плазминогена (лизис на гретьх пластинах под влиянием экстракта со стрептокиназой больше, чем под действием стрептокиназы) и антифибринолизин (торможение лизиса под влиянием экстракта на гретьх и не гретьх пластинах, вызванного фибринолизином). Однако в естественных условиях в плаценте преобладают ингибиторы фибринолиза.

Таким образом, проведенные исследования подтверждают мнение ряда авторов, что в хорионе и плаценте содержится тромбопластический фактор (W. Seegers, C. Schneider, 1951; Е. Щепинская, 1959; В.П. Скипетров, 1965–1968; А.П. Голубев, 1965; Л.Ш. Чачибая, 1968), антигепариновая субстанция (В.П. Скипетров, 1965–1968; Л.Ш. Чачибая, 1968), ингибиторы фибринолиза Н. Niesert, F. Bachmann, 1956; P. Wille, 1957; В.П. Скипетров, 1965–1968; Л.Ш. Чачибая, 1968), фибриназа (В.П. Скипетров, 1968) и небольшое количество проактиватора плазминогена (Г.В. Андрееenko, 1960; И.А. Ойвин и В.П. Балуда, 1962; E. Halberstadt и соавт., 1968).

Активность тромбопластического, антигепаринового факторов, а также ингибиторов фибринолиза хориона и плаценты мало зависит от срока гестации, действие же фибриназы по мере роста беременности возрастает, что целесообразно для осуществления надежности гемостаза.

Тканевые факторы свертывания крови в хорионе и плаценте формируются на ранних этапах гестации и сохраняют свою активность на протяжении всей беременности.

Свертывание крови на ранних этапах беременности и при операции искусственного выкидыша

В литературе нет единого мнения о состоянии свертывающей системы крови у женщин в ранние сроки беременности. Одни авторы не находят значительных изменений в показателях свертывающей системы крови у беременных в I триместре (М.П. Пулатова, 1965, 1966), другие отмечают нормокоагулемию, но с тенденцией к ускорению свертываемости крови (Л.Ш. Чачибая, 1968), третьи находят гиперкоагулемию И. Доманова, 1967; А.Д. Исаева, 1967).

Недостаточно выяснен вопрос о влиянии операции искусственного выкидыша на свертываемость крови. Вместе с тем послеабортный гемостаз имеет много общего с послеродовым.

Нами проведено исследование показателей свертывания крови у беременных в 1-м триместре и прослежено влияние операции медицинского аборта на эти показатели.

Полученные данные свидетельствуют о том, что время рекальцификации плазмы, протромбиновое время, уровень свободного гепарина, фибринолиз, ретракция и плотность кровяного сгустка у беременных на ранних этапах существенным образом не отличается от этих показателей у небеременных здоровых женщин. Вместе с тем концентрация фибриногена у беременных имеет тенденцию к повышению на 10% ($P < 0,05$), тромбиновое время укорочено на 12% ($P < 0,02$), толерантность плазмы к гепарину повышена на 18% ($P < 0,05$). Это свидетельствует о тенденции к гиперкоагулемии уже на ранних этапах беременности.

В момент операции искусственного выкидыша обнаружено резкое сокращение времени рекальцификации плазмы (на 35,6%, $P < 0,001$), повышение толерантности плазмы к гепарину (на 41,3%, $P < 0,001$) и протромбинового времени (на 12,2%, $P < 0,05$). Тромбиновое время, уровень фибриногена, свободного гепарина, фибринолиз, ретракция и плотность кровяного сгустка оставались без существенных изменений.

Таким образом, операция искусственного выкидыша вызывала выраженную гиперкоагулемию.

Через 2 часа после операции медицинского аборта время рекальцификации плазмы оставалось еще укороченным (на 16,3%, $P < 0,02$), толерантность плазмы к гепарину повышенной (на 21,3%, $P < 0,2$), уровень фибриногена несколько снижался (на 11,5% ($P < 0,05$), фибринолиз активировался (на 6,8%, $P < 0,2$). Остальные показатели – свободный гепарин, протромбиновое время, тромбиновое время, ретракция и плотность кровяного сгустка оставались без изменений.

На 3-и сутки, в день выписки, время рекальцификации плазмы еще не возвращалось к исходному, хотя и проявляло тенденцию к нормализации. Толерантность плазмы к гепарину возвращалась к норме, отмечалось некоторое повышение уровня свободного гепарина – на 15,8% ($P < 0,05$) и сокращение тромбинового времени – на 8% ($P < 0,05$). Остальные изучаемые показатели не изменялись.

Таким образом, наши исследования соответствуют мнению ряда авторов, что уже на ранних этапах беременности проявляется тенденция к гиперкоагулемии (А.П. Помаскина, 1960; М.С. Цирульников, 1963; А.А. Маркосян, 1966; В.П. Скупетров, 1965–1970; А.Д. Исаева, 1967; Л.Ш. Чачибая, 1968).

Операция искусственного выкидыша вызывала усиление коагуляционных свойств крови, на что также указывают В. Slunsky (1961-1964), М. Wrablewskin и соавт. (1965); В.П. Скупетров (1966); З. Оль-

шевский и А. Балаш (1967); Р.А. Подгурская и соавт. (1970) и другие. Резкое сокращение времени рекальцификации плазмы при медицинском аборте, по-видимому, связано с поступлением в общий кровоток женщин хориального и децидуального тромбопластического фактора, а снижение фибриногена – с утилизацией его в процессе внутрисосудистого свертывания, а также расходом на послеабортный гемостаз. Незначительное усиление фибринолиза через 2 часа после операции и увеличение уровня свободного гепарина на 3-и сутки после медаборта нужно рассматривать как защитную реакцию организма на повышение коагуляционных свойств крови (Б. А. Кудряшов и соавт., 1958–1971).

О способности плаценты выделять факторы свертывания крови в общий кровоток

Известно, что сосудистая стенка способна при определенных условиях выбрасывать в общий кровоток тканевые факторы свертывания крови (Б. И. Кузник и соавт., 1964–1971; Л. Г. Вороньянская и соавт., 1964–1968; Д. М. Зубаиров, 1966; В. П. Мищенко, 1968–1969; В. П. Скипетров, 1968). Вместе с тем плацента представляет из себя мощную сосудистую сеть разветвленных сосудов, отсюда можно предполагать, что плацента способна выделять в общую циркуляцию тканевые факторы свертывания крови и таким образом приводить к развитию гиперкоагулемии у беременных и рожениц. Подобный взгляд вполне оправдан, ибо известно, что сосуды плаценты способны реагировать на различные гуморальные воздействия (U. S. Euler, 1930; G. Okos, V. Sas, 1958; C. lungmannova и соавт., 1970).

Для проверки высказанной гипотезы нами была проведена серия исследований с перфузией плаценты растворами различных биологически активных препаратов (адреналина, питуитрина, холин-хлората и гистамина).

Результаты наблюдений показали, что при перфузии плаценты выделяется тромбопластический фактор, активность которого по мере пропускания физиологического раствора постепенно уменьшается. При пропускании через плаценту раствора, содержащего адреналин, концентрация тромбопластического фактора возрастала. Отсюда можно заключить, что под влиянием адреналина из сосудистой сети плаценты выбрасывается тромбопластический фактор. Следует отметить, что это соединение под влиянием адреналина способно выделяться из самых различных сосудов (Т. Shimamoto, Т. Ishioka, 1963; Б. И. Кузник и соавт., 1964–1971; Л. Г. Вороньянская, 1966; В. П. Ми-

щенко, 1966–1970; В. П. Русяев, 1969; и др.). Вместе с тем адреналин не приводит к выбросу из сосудов плаценты антигепаринового фактора, естественных антикоагулянтов и фибринолитических агентов.

Раствор с питуитрином, пропущенный через плаценту, не изменял времени рекальцификации плазмы, скорости перехода фибриногена в фибрин и активности фибринолиза. Следовательно, питуитрин не вызывал выброса из сосудов плаценты факторов свертывания крови.

Перфузия плаценты раствором с холин-хлоратом также не приводила к выходу факторов свертывания крови. При пропускании через плаценту раствора с гистамином наблюдался выброс тромбопластической субстанции, однако активность ее была менее выражена, чем в опытах с адреналином.

Смесь препаратов (адреналин, питуитрин, холин-хлорат или адреналин, питуитрин, холин-хлорат и гистамин), пропущенная через плаценту, вызывала усиленный выброс тромбопластического фактора. Выделения сосудистой стенкой плаценты фибринолитических и антифибринолитических соединений в этих опытах, также не отмечалось.

На основании полученных результатов можно считать, что адреналин и гистамин, влияя на сосудистую сеть плаценты, вызывают выброс в кровоток тромбопластического фактора. Это может явиться одной из причин развития гиперкоагулемии у беременных. Выброса фибринолитических и антифибринолитических, гепариноподобных и других соединений из сосудов плаценты нам обнаружить не удалось.

Обсуждение полученных данных

Полученные нами данные показали, что патологические кровотечения, осложняющие роды и послеродовой период, не являются редкостью в условиях г. Читы и составляют 9% от всех родов. Причины их многообразны и зависят в основном от нарушений в последовом периоде при отделении и выделении последа, гипотонии матки, травматизма родовых путей, неправильного прикрепления плаценты, отслойки нормально расположенной плаценты и нарушений в процессе свертывания крови. Наши данные подтвердили мнение ряда исследователей (И. Ф. Жордания, 1955; П. А. Белашапко, 1955; Н. С. Бакшеев, 1961, 1965, 1966; С. Д. Астринский и А. А. Коган, 1966; В. П. Скипетров, 1966; Н. С. Бакшеев и А. А. Лакатош, 1968; М. А. Петров-Маслаков и М. А. Репина, 1968) об основных причинах акушерских кровотечений.

Анализ нашего материала выявил предрасполагающий фон, на котором чаще можно ожидать патологические кровотечения. Это токсикозы беременных, аборты, перенесенные в прошлом, воспалительные

процессы, сердечно-сосудистая патология, оперативные вмешательства, крупный плод, многоплодие, многоводие, боль, отрицательные эмоции, нерациональное ведение родов. Аналогичные сведения приводят М. И. Липелина, 1949; И. М. Грязнова, 1960; С. А. Ващилко, 1961; А. Д. Макаричева, 1961; Л. А. Паршина, 1963–1964; Н. Н. Савицкий, 1965; Т. Ф. Борах, Э. М. Чумбуридзе, 1968; и др.

Патологические кровотечения отягощают течение послеродового периода (К. А. Гуткин, 1952; Е. А. Юдина, 1954; Е. С. Кушнирская и Е. Д. Иванова, 1958; Э. Н. Сиднеева, 1962; Л. Н. Гранат и соавт., 1967; и др.).

Анализируемый материал свидетельствует о прямой зависимости между частотой осложнений в послеродовом периоде и величиной кровопотери. Осложненное течение послеродового периода при патологических кровопотерях встретилось в 5 раз чаще, чем при физиологической. Наблюдалось повышение процента анемий, субинволюций матки, локализованных послеродовых заболеваний, гипогалактий и трещин сосков. Изучение причин патологических кровотечений показало, что эта проблема до сих пор остается актуальной и требует детального изучения.

Большое значение для понимания патогенеза расстройств свертывания крови у беременных рожениц и родильниц имеет изучение гемокоагулирующих свойств акушерских тканей (матки и плодного яйца). Имеется предположение, что в регуляции свертывания крови у беременных, рожениц и родильниц важная роль принадлежит плаценте (В. П. Скипетров, 1965–1968; Л. Ш. Чачибая, 1968; М. С. Мачабели, 1968–1970).

Наши исследования свидетельствуют о том, что плацента содержит тромбопластический, антигепариновый факторы, антиплазмин, проактиватор плазминогена и фибриназу. Тканевые факторы свертывания крови формируются в хорионе на ранних этапах гестации и остаются активными на протяжении всей беременности.

Хорион 6–8 и 9–13 недель беременности содержит мощный тромбопластический фактор, антигепариновую субстанцию, фибриназу и ингибитор фибринолиза. Вместе с тем нам не удалось обнаружить в нем фибринолитических агентов.

Исследования экстрактов хориона и плаценты более поздних сроков беременности и зрелых плацент показали, что они содержат аналогичные факторы свертывания крови. Однако активность фибриназы со сроком беременности увеличивается. Эта реакция направлена на обеспечение надежности послеродового гемостаза.

Результаты наших исследований подтверждают мнение В. П. Скипетрова (1965-1966), А. П. Голубева (1965) и Л. Ш. Чачибая (1968) о том, что тромбопластическая активность экстрактов хориона и плацен-

ты не зависит от срока беременности, а также мнение Н. Niesert и F. Bachmann (1956) и P. Wille (1957) о наличии в плаценте антиплазмина.

Нами установлено, что уже с 6–12-й недели беременности имеется склонность к гиперкоагуляции. У беременных в I триместре выявлено сокращение тромбинового времени, повышена толерантность плазмы к гепарину и увеличена концентрация фибриногена, что совпадает с исследованиями А. П. Помаскиной (1960, 1961), М. С. Цирульниковой (1963), А. А. Маркосяна (1966), В. П. Скипетрова (1966), I. Nilsson и S. Kullander (1967), А. Д. Исаевой (1967) и других. Это, по-видимому, связано с появлением в организме новой железы внутренней секреции – хориона, изменяющего гормональный баланс. Влияние же половых гормонов на свертывание крови доказано работами Б. И. Кузника (1954, 1956), I. Iohson (1957), Э. К. Модебадзе (1968) и других.

При операции медицинского аборта усиливаются коагуляционные свойства крови, сокращается время рекальцификации плазмы, повышается толерантность плазмы к гепарину, укорачивается протромбиновое время, снижается содержание фибриногена.

Полученные нами данные во многом совпадают с результатами других авторов (R. Slunsky, 1961–1965; M. WrabJewski и соавт., 1965; В. П. Скипетров, 1966) и заставляют полагать, что операция искусственного выкидыша стимулирует свертывающие свойства крови, что может зависеть от поступления в кровоток тромбопластических соединений из хориона и слизистой матки.

В процессе беременности свертываемость крови повышается, а фибринолиз тормозится (К. В. Порай-Кошиц, 1961, 1965; М. А. Репина, 1962, 1963; М. Т. Пулатова, 1965; Л. Ш. Чачибая, 1965, 1968; М. С. Мачабели, 1967; А. И. Доманова, 1967; Л. В. Подгаевская, 1969–1971), что может быть обусловлено выбросом из сосудов плаценты тромбопластического фактора и ингибиторов фибринолиза. Известно, что плацента представляет из себя мощный сосудистый орган. Сосудистая же стенка способна при определенных условиях выбрасывать в общий кровоток факторы свертывания и тем самым регулировать процессы гемокоагуляции (Б. И. Кузник и соавт., 1964–1971; Д. М. Зубаиров, 1966; В. П. Мищенко, 1968–1969; В. П. Скипетров, 1968; и др.). При беременности повышается проницаемость и снижается резистентность сосудистой стенки (Л. Э. Вайсман, 1950; Н. Н. Анкудинова, 1958; Р. И. Киргизова, 1958; Р. Г. Бакиева, 1961; Л. В. Подгаевская, 1969), что усиливает развитие гиперкоагулемии (Л. Ш. Чачибая, 1968; М. С. Мачабели, 1970). Беременность приводит к гиперфункции желез внутренней секреции, благодаря чему повышается выделение питуитрина, ацетилхолина, адреналина, гистамина и других гормонов, влияющих на сосуды. Можно предполагать, что сосудистая сеть

плаценты выбрасывает в общий кровоток факторы свертывания крови. Для проверки этого предположения и была проведена серия наблюдений с перфузией плаценты.

Наши исследования показали, что активность тромбопластического фактора по мере перфузии плаценты физиологическим раствором постепенно уменьшалась. Под влиянием перфузата, содержащего адреналин или гистамин, из сосудов плаценты выделялся тромбопластический фактор. Раствор с питуитрином или холин-хлоратом не вызывал подобного эффекта. Смесь препаратов (адреналин, питуитрин, холин-хлорат или адреналин, питуитрин, холин-хлорат и гистамин), пропущенная через плаценту, вызывала усиленный выброс тромбопластического фактора. Выделения сосудистой стенкой фибринолитических и антифибринолитических агентов при перфузии плаценты нам обнаружить не удалось.

Отсюда можно сделать вывод, что адреналин и гистамин, влияя на сосудистую сеть плаценты, вызывают выброс в кровоток тромбопластического фактора, что может быть одной из причин развития гиперкоагулемии у беременных. Эти данные в значительной степени подтверждают мнение М.С. Мачабели и Л.Г. Безарашвили (1970) о механизме развития гиперкоагулемии у беременных. Выброса фибринолитических и антифибринолитических соединений плацентой под влиянием различных гуморальных раздражителей обнаружить не удалось. Можно думать, что снижение фибринолитической активности у беременных имеет относительный характер и связано с повышением уровня фибриногена.

Таким образом, все приведенные материалы свидетельствуют о важной роли, которую играет плацента в регуляции свертывания крови у беременных, рожениц и родильниц.

Выводы

1. Патологические кровопотери, осложняющие течение родов, в условиях г. Читы составляют 9% от общего числа родов.

2. Осложнения в послеродовом периоде встречаются при патологической кровопотере в 5 раз чаще, чем при физиологической.

3. Уже на 2–3-м месяце у беременных проявляется тенденция к гиперкоагулемии, выражающаяся в повышении толерантности плазмы к гепарину, сокращении тромбинового времени и незначительном увеличении уровня фибриногена.

4. Операция искусственного выкидыша приводит к усилению свертываемости крови, снижению уровня фибриногена и усилению

фибринолиза. Эти сдвиги проявляются через 2 часа и не всегда нормализуются на 3-и сутки после операции.

5. В хорионе и плаценте различных сроков беременности содержатся тромбопластический, антигепариновый и фибринстабилизирующий факторы, антиплазмин и проактиватор плазминогена. Эти соединения обладают выраженной активностью на протяжении всей беременности.

6. Под действием адреналина и гистамина из сосудов плаценты усиленно выделяется тромбопластический фактор, что играет важную роль в механизме развития гиперкоагуляции у беременных, рожениц и родильниц.

Список работ, опубликованных в печати по теме диссертации

1. Состояние свертывающей системы крови у женщин с ранним сроком беременности до и после операции искусственного выкидыша.

В кн.: Теоретические и клинические вопросы. Проблемы свертывания крови. Саратов, 1968, стр. 261–265.

2. Влияние плаценты на свертывание крови.

В кн.: Лабораторная диагностика в хирургии. Пленум Всесоюзного научного общества врачей-лаборантов, 27–30 мая 1968 г. Ульяновск, 1968, стр. 57–58.

3. Тканевые факторы свертывания крови плаценты в онтогенезе. В кн.: Девятая научная конференция по возрастной морфологии, физиологии и биохимии. Москва, 1969. Т. 2, стр. 324.

4. О патологических кровопотерях в родах и раннем послеродовом периоде у женщин Забайкалья. В кн.: Вопросы медицинской практики. Чита, 1968, выпуск 2, стр. 247–252.

5. Течение послеродового периода у родильниц, перенесших патологическую кровопотерю в родах. В кн.: Материалы юбилейной городской научно-практической конференции врачей. Чита, 1970, стр. 100–101.

Отдельные фрагменты диссертационной работы доложены на юбилейной научно-практической конференции врачей г. Читы, на научно-практической конференции железнодорожных больниц г. Читы, посвященной 50-летию Великого Октября, на IX научной конференции по возрастной морфологии, физиологии и биохимии в г. Москве в апреле 1969 г. и на заседании научного общества акушеров-гинекологов г. Читы.

М. П. НИКИФОРОВСКИЙ

**Лечение некоторых гинекологических
заболеваний методом подсадки
плаценты**

(по акад. В. П. Филатову)

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Ленинград 1958

Официальные оппоненты:

Г.О. Довженко, профессор

М.А. Петров-Маслаков, профессор

Защита диссертации состоялась 08.12.1958 на заседании Ученого совета Ленинградского педиатрического медицинского института.

Учение акад. В.П. Филатова о биогенных стимуляторах и предложенный им в 1933 г. новый метод лечения, основанный на этом учении, блестящие результаты, полученные им при пересадке роговицы, лечение многих других заболеваний, мало или вовсе не поддающихся лечению, заставили врачей различных специальностей применить этот новый метод в своей практике. Метод этот, известный под термином «тканевая терапия», заключается во введении в больной организм с лечебной целью животной или растительной ткани, поставленной предварительно в неблагоприятные условия существования в течение определенного срока (консервирование на холоде, в темноте). Такие «переживающие ткани», будучи еще живыми, в результате сложных биохимических процессов накапливают в себе целый ряд так называемых «биогенных стимуляторов», которые образуются всюду, где есть живая клетка, и увеличиваются в количественном отношении именно в консервируемой ткани.

Такая ткань, будучи введена в больной организм в том или ином виде (твердая ткань, эмульсия, вытяжка, аппликация и др.), воздействует на весь организм в целом через его центральную и подчиненную ей вегетативную нервную систему и стимулирует обменные процессы, повышает реактивность организма, улучшает процессы регуляции и мобилизует защитные силы организма, воздействие на организм осуществляется также и гуморальным путем.

Тканевая терапия, предложенная акад. В.П. Филатовым, является одним из видов широко доступной патогенетической терапии. Она восстанавливает кортико-висцеральные корреляции и ведет в большинстве случаев к выздоровлению или к длительному улучшению.

Предложенная акад. В.П. Филатовым тканевая терапия получила широкое распространение в Советском Союзе, в странах народной демократии, в Китае и, в известной степени, в капиталистических странах в различных разделах клинической медицины. Особой популярностью эта терапия пользуется в Китае.

Следует отметить, что за последние годы внимание врачей в Советском Союзе к тканевой терапии незаслуженно уменьшилось; объясняется этот необоснованный пессимизм несоблюдением основного указания акад. В.П. Филатова о производстве серийных (не менее 3) подсадов. Авторы, производившие меньшее количество подсадов, получали значительно худшие результаты.

Ознакомившись подробно с учением акад. В.П. Филатова «о биогенных стимуляторах» и его методом тканевой терапии, мы получили определенное убеждение о возможности применения тканевой терапии в гинекологической практике, тем более что работ, связанных с тканевой терапией в гинекологии, по сравнению с другими разделами клинической медицины, все еще недостаточно.

В приводимых работах лечение женских болезней методом подсадки различных тканей применялось, главным образом, при воспалительных заболеваниях в остром, подостром и хроническом периодах, при наличии спаек, болей, нарушений менструального цикла, при наличии обширных инфильтратов в малом тазу, декубитальных язв шейки матки, влагалища, эрозий шейки матки и т. п.

В результате лечения отмечался высокий процент положительных результатов, выражавшийся в уменьшении воспалительных опухолей, инфильтратов, восстановлении подвижности органов, функции, улучшения общего состояния организма, вплоть до полного выздоровления.

Материалом для подсадки при тканевой терапии служили: селезенка, яичник, надпочечник крупного рогатого скота, человеческая кожа, плацента, водные оболочки, экстракт алоэ.

Тканевая терапия применялась большинством авторов по методу акад. В. П. Филатова. Техника применения тканевой терапии (за исключением инъекций эмульсии плаценты и экстракта алоэ) у большинства авторов заключалась в разрезе кожи пациента под местной анестезией, в том или ином месте человеческого тела, и введение в образованный путем тупого отслоения кожи карман кусочка консервированной автоклавированной ткани с последующим наложением 2–3 кожных швов. Впоследствии некоторые начали вводить ткань при помощи шприцев различных конструкций, не требовавших разрезов и последующего наложения швов, – техника, выгодно отличавшаяся от прежней.

* * *

Применять тканевую терапию в акушерско-гинекологической клинике ЛГМПИ мы начали в 1951 году. Вначале тканевая терапия применялась при воспалительных заболеваниях. Принимая во внимание недостаточную эффективность и длительность лечения таких женских заболеваний, как нарушения менструальных функций и бесплодие, мы решили провести наблюдения над результатом тканевой терапии и при этих заболеваниях.

Результаты тканевой терапии при вышеупомянутых гинекологических заболеваниях были недостаточно выявлены во всех прежних работах. Как это будет видно ниже из приводимых нами результатов лечения, тканевой терапии принадлежит важное, а в некоторых случаях исключительное место в комплексе лечения некоторых гинекологических заболеваний.

Материалом для подсадки мы избрали плаценту как наиболее эффективно действующую ткань, основываясь на положительных резуль-

татах, полученных различными авторами. Можно думать, что в плаценте конденсировано большое количество активных компонентов-биостимуляторов, чем в какой-либо другой ткани. Кроме того, этим материалом мы могли быть обеспечены постоянно и бесперебойно. Мы были заинтересованы применить плаценту как гомогенную ткань, так как имелись указания на большее количество осложнений местного характера при применении гетерогенной ткани (Филатов, Харченко).

Плацента приготавливалась по методу акад. Филатова, без предварительного подсушивания. Подсадки производились регулярно, один раз в неделю по определенным дням и часам амбулаторным и стационарным больным. Кусочки твердой автоклавированной плаценты вводились под кожу пациентам при помощи специального металлического винтового шприца, через толстую иглу типа ДЮФО, под местной инфильтрационной анестезией (½% новокаин – 5 мл), в количестве 3–4 граммов. Область подсадки – боковая поверхность грудной клетки по передней аксиллярной линии, на уровне 9–10 ребра, справа или слева.

На место прокола кожи толстой иглой накладывалась на 3–4 дня клеоловая стерильная наклейка.

Подсаженный кусочек ткани рассасывался в течение 1½-2 месяцев, реже 3 недель, или свыше 2 месяцев.

Вначале мы производили следующую подсадку после полного или почти полного рассасывания ткани предыдущей. В дальнейшем было отмечено, что в некоторых, плохо поддающихся лечению случаях, учащение подсадов (через 2–3 недели) давало положительный результат, почему перешли на метод более частых подсадов. Метод введения ткани специальным шприцем гораздо удобнее, чем метод введения ткани через разрез кожи – в смысле косметичности, уменьшения страха перед операцией, последующих возможных осложнений, а также быстроты процедуры: нам удавалось производить по 40–50 подсадов за 2–3 часа, что имеет большое значение при больших приёмах больных.

Желая изучить лечебное действие тканевой терапии, мы применяли ее в «чистом» виде, не комбинируя ее с другими методами, хотя мы считаем, что комбинированное лечение в ряде случаев может давать лучший эффект. Исключение представляют случаи ювенильных кровотечений, где применение ряда лечебных мероприятий диктовалось жизненными показаниями.

Мы применяли тканевую терапию только хроническим больным со сроком заболевания от нескольких месяцев до 15 лет, которые лечились ранее различными видами современной терапии, без ощутимых результатов. Таким образом, результаты, полученные нами от тканевой терапии, мы сравниваем с безуспешным прежним лечением.

Результаты наших наблюдений доказали эффективную силу действия тканевой терапии, мощного фактора воздействия на весь организм. В редких случаях, приводимых некоторыми авторами (Лозинский, Билинкис, Хаскин и Арсеньева), наблюдается обострение заболевания и ухудшение общего состояния при применении тканевой терапии. Осложнения эти отмечались исключительно тогда, когда лечению подсажками подвергались больные с острыми и подострыми заболеваниями. Тканевая терапия, являясь сильным раздражающим фактором, может привести к перераздражению, что и дает обратный эффект при остро и подостро протекающем процессе.

Методом тканевой терапии мы лечили за период с 22.11.51 по декабрь 1955 г. более 2000 женщин с различными хроническими гинекологическими заболеваниями, которым было произведено, в общей сложности, более 3500 подсажек. Из этого числа было подвергнуто специальному изучению 564 больных, которым было произведено 1563 подсажки. Последняя больная этой группы закончила лечение 06.04.55. Результаты лечения зафиксированы к моменту последней подсажки.

Таким образом, к 01.12.55 мы могли иметь суждение об отдаленных результатах тканевой терапии с давностью наблюдения от 8 месяцев до 4 лет и 9 месяцев.

В состав наблюдаемой группы входили следующие больные: с нарушением менструальной функции – 110 больных (19,5%), с бесплодием – 102 больных (18,1%), с различными хроническими воспалительными гинекологическими заболеваниями – 345 больных (61,2%), и с прочими гинекологическими заболеваниями – 7 больных (1,2%).

Наибольшее количество больных наблюдалось в возрасте от 20 до 40 лет (82,1%), с давностью заболевания в большинстве случаев от 1 года до 12 лет (77,6%). Заметное улучшение наступало обычно после 2–3 подсажек, выздоровление – после 5–7 подсажек.

Субъективное улучшение наступало в большинстве случаев после 1–2 подсажек; выражалось это уменьшением или прекращением болей, улучшением общего состояния, появлялся аппетит, бодрость, хорошее настроение. Положительный лечебный эффект проявлялся также и на сопутствующих заболеваниях.

Результаты лечения тканевой терапией обозначались следующими терминами: «выздоровление», «улучшение», «без результата». Под термином «улучшение» мы подразумеваем наступление субъективного улучшения, неполное восстановление функции, уменьшение кровотечений, анатомические сдвиги в положительную сторону. Данная оценка при лечении бесплодия давалась нами при наличии соответствующих анатомических, функциональных или субъективных изменений в положительную сторону за исключением констатации

беременности. Оценка «без результата» отмечалась тогда, когда наблюдалось полное отсутствие субъективных и объективных изменений.

Вначале всем больным производились анализы мочи и крови, как до, так и после применения тканевой терапии. Особых изменений в картине крови и мочи нами не обнаружено, что отмечается также в аналогичных работах других авторов. В дальнейшем мы ограничивались анализом мочи, чтобы исключить заболевание почек – одно из немногих противопоказаний к производству подсадки.

Этиология процесса у гинекологических больных, согласно выводу акад. В. П. Филатова, не имеет решающего значения в вопросе эффективности тканевой терапии, так как ей поддаются болезни как инфекционного, так и травматического и неинфекционного происхождения.

«Тканевая терапия – это не удар по микроорганизму, а усиление защитных свойств и оздоровительных реакций всего организма – макроорганизма» (Филатов).

Группа больных с нарушением менструальной функции была разделена на следующие подгруппы: 1) больные с циклическими и ациклическими кровотечениями – 36 (меноррагии, метроррагии, ювенильные кровотечения).

2) Больные с аменореей – 36 (стойкая аменорея, различной давности, как первичная, так и вторичная).

3) Больные, страдавшие дисменореей – 21 (также разрешение цикла типа олигоменореи и меноррагии).

4) Больные с климактерическими расстройствами – 17 («приливы», различные недомогания, головные боли, сердечно-сосудистые симптомы, сонливость и т. п., объединенные общим термином – климактерический невроз).

Под этими клиническими формами подразумевались случаи, не зависящие от явных патологоанатомических причин, как-то: опухоли, воспалительные процессы матки, придатков, параметрия, неправильное положение матки, остатки плодного яйца, болезни крови и кровеносных органов. В патогенезе этих заболеваний лежала, главным образом, дисфункция яичников, характеризующаяся расстройством циклических процессов, протекающих в яичнике и слизистой оболочке матки.

Результаты лечения – 110 больных этой группы: выздоровление 48 (42,6%), улучшение – 52 (48,1%), без результата – 10 (9,3%).

Беременность при этих заболеваниях, в результате выздоровления, наступила в 7 случаях (13,5%), особенно эффективна тканевая терапия при дисменорее, в частности, при болезненных менструациях. Этот симптом зарегистрирован нами у 194 больных из общего числа 564.

Выздоровление отмечено у 116 (60,3%), улучшение у 61 (31,1%) и только у 17 (8,6%) не отмечено положительного результата.

Заметное улучшение наступало при лечении ювенильных кровотечений: отмечалось значительное уменьшение или полное прекращение кровоотделения на 2–5-й день после подсадки, особенно при одновременном насыщении организма аскорбиновой кислотой.

При лечении нарушений менструальной функции мы обратили внимание на регулируемую роль тканевой терапии: применяя при олигоменорее и меноррагии – явлениях противоположных, мы имели терапевтический эффект как в том, так и в другом случае.

При проведении тканевой терапии у негинекологических больных (радикулит, паркинсоновская болезнь) наблюдались случаи однократного появления месячных у двух женщин, находящихся в длительной менопаузе. Это говорит о силе действия подсажек плаценты на давно угасшую овариальную функцию и представляет несомненный интерес.

Группа больных с бесплодием была разделена на две группы: с первичным бесплодием – 50 и вторичным бесплодием – 62.

Диагноз бесплодия ставился после 3-летней брачной жизни в первом случае и 3 лет после последней беременности во втором. Во всех случаях мужская стерильность была исключена.

Бесплодный период у этой группы больных определялся от 3 лет до 29 лет. Из 50 больных с первичным бесплодием 25 никогда гинекологическими заболеваниями не болели. У 48 отмечены болезненными менструации; у 2 незначительный загиб матки, у остальных 25 больных отмечены различные хронические воспалительные гинекологические заболевания со сроком от 2 месяцев до 16 лет.

Из 52 больных с вторичным бесплодием у 38 отмечались хронические воспалительные гинекологические заболевания со сроком от 9 месяцев до 13 лет. У 14 женщин с вторичным бесплодием никаких гинекологических заболеваний, равно как и анатомических изменений не отмечено.

Таким образом, в этиологии как первичного, так и вторичного бесплодия лежали, главным образом, анатомические изменения (непроходимость труб), происшедшие на почве перенесенных воспалительных процессов.

Установление факта непроходимости труб (метросальпингография, пертубация) было проведено части больным не позже, чем за ½ года до применения тканевой терапии. Мы сознательно не прибегали к специальному обследованию, памятуя о возможности наступления беременности после этих манипуляций. Выздоровление с наступлением беременности произошло в 14,7% (при первичном бесплодии в 12,0%, при вторичном – в 17,3%), улучшение наступило в 55,8%, без ре-

зультата – в 29,4%. Из общего числа наступивших беременностей (15 на 102 больных) закончились родами 9 беременностей, абортми – 3 (один искусственный) и в 3 наступила внематочная беременность. В одном случае первичного бесплодия в течение 17 лет женщина 37 лет забеременела после 6-й подсадки и родила здорового ребенка.

Метод тканевой терапии бесплодия открывает широкие возможности для комбинации ее с оперативным методом лечения, ныне почти оставленным из-за образования послеоперационных рубцов и спаек, сводящих на нет смысл операции.

Группа больных с хроническими воспалительными гинекологическими заболеваниями была подразделена следующим образом: больные хроническими аднекситами – 254, больные хроническим спаечным процессом в малом тазу и рубцовыми параметритами – 91.

Давность заболевания от 3 мес. до 30 лет. Результаты лечения: выздоровление 9,3% (хронические аднекситы – 6,3%, хронические спаечные процессы в малом тазу – 14,9%), улучшение 86,6% (хронические аднекситы – 87,4%, периаднекситы – 84,6%) и без результата 4,9% (хронические аднекситы – 5,9%, периаднекситы – 1,1%). Беременность, наступила в 1,5%. В эту группу больных не входили случаи мешотчатых воспалительных опухолей (пидро- и пиосальпингсы), терапия которых методом подсадки ткани безрезультатна.

В группе «прочих» нами наблюдались следующие заболевания: зуд наружных половых органов – 4, зуд и крауроз – 1 (вульвы) и 2 случая с полным отсутствием полового чувства. Количество наблюдаемых больных этого раздела явно недостаточно для окончательных выводов, но результаты представляют интерес: при зуде наружных половых органов неврогенного происхождения выздоровление отмечено у всех 4 больных после применения 1–3 подсадок; в 1 случае зуда и крауроza отмечено улучшение в отношении зуда, со стороны крауроza – без перемен.

Количество подсадок, примененных нами в каждом случае, колебалось от 1 до 10. Свыше 10 подсадок продолжать лечение нет смысла. Критерием прекращения подсадок служили: полное выздоровление, не прогрессирующее более, улучшение. Одной-двумя подсадками мы ограничивались по независящим от нас причинам – выезд больной из Ленинграда, нежелание продолжать лечение по причине значительного улучшения или безрезультатности первых подсадок.

Рецидивы наблюдались редко, обычно они наступали в сроки от 4 мес. до 1 года после окончания лечения. На 356 случаев эффективного лечения наступило 30 рецидивов. Повторные подсадки восстановили прежний эффект.

Осложнения на месте подсадки, выразившиеся в виде гиперемии с инфильтрацией, детритизацией и нагноением, составили ничтож-

ный процент; на 1563 посадки отмечено: гиперемий – 1,0, детритизаций – 2,7% и нагноений – 0,1%. Таким образом, общее количество осложнений составило 3,8% к общему числу посадок, причем на долю абсцедирования падает всего 6,1%.

* * *

Результаты наших наблюдений над эффективностью тканевой терапии при гинекологических заболеваниях совпадают в основном с показаниями других авторов, что видно из приводимых ниже литературных данных. Цифровые показатели расположены в следующем порядке: количество наблюдаемых больных, положительные результаты, без результата, ухудшение. Нехаева – 60 чел., 96,6%, 3,4%; Розинская – 34 чел., 94,1%, 5,9%; Князева – 252 чел., 90,8%, 19,2%; Державина – 173 чел., 97,1%, 2,9%; Румянцева – 145 чел., 81,4%, 18,6%; Лозинский – 478 чел., 95,2%, 3,2%, 1,6%; Пшеничникова и Пинкус – 181 чел., 97,8%, 2,2%; Билинкис – 189 чел., 97,4%, 1,5%, 1,1%; Викалюк – 250 чел., 91,6%, 8,4%; Смирнов – 150 чел., 92,0%, 8,0%; Фишкин и Фишкин – 93 чел., 89,3%, 10,7%; Букатый – 112 чел.; 76,8%, 3,2%; Кардовский – 284 чел., 89,3%, 10,7%; Хаскин и Арсеньева – 206 чел., 82,1%, 15,5%, 2,4%; Орлов – 208 чел., 70,2%, 29,8%; Николаева – 224 чел., 63,9%, 36,1%; Руднюк – 126 чел., 91,3%, 8,7%; Аминева, Виноградова и Соболев – 100 чел., 89,5%, 10,5%; Капалюшник – 21 чел., 90,5%, 9,5%; наши наблюдения – 564 чел., 89,5%, 10,5%.

Мы оговариваемся «основном» потому, что сопоставлять наши данные с наблюдениями других авторов представляет известную трудность по причине не совсем одинакового характера гинекологических заболеваний, методики приготовления материала, техники введения и характера применяемой ткани.

Наши цифры в части «положительных» результатов несколько ниже, чем у ряда авторов, но следует учесть, как говорилось выше, что взятые нами случаи заболеваний были исключительно хроническими, леченными ранее без успеха.

Кроме того, из числа наших безрезультатно лечившихся 61,1% больных не закончили лечение.

Фактически в данной работе приводятся результаты лечения тех больных, которые не получили исцеления от других видов терапии. Иначе говоря, тканевая терапия была результативна в значительном проценте случаев там, где обычная терапия была бессильна.

Выводы

1. Тканевая терапия методом подсадки плаценты по В. П. Филатову как один из новых советских методов общей терапии является мощным фактором при лечении нарушений менструальной функции, включая дисменорею.

2. Тканевая терапия методом подсадки плаценты является на сегодня единственным действенным методом лечения дисменореи и климактерических неврозов.

3. Тканевая терапия методом подсадки плаценты по В. П. Филатову является мощным фактором при лечении бесплодия, как первичного, так и вторичного.

4. Тканевая терапия также высоко эффективна при лечении хронических гинекологических воспалительных процессов.

5. Болеутоляющее действие тканевой терапии наступает в течение первых 2 суток, иногда нескольких часов после первой подсадки. Эффект – стойкий. Субъективное улучшение общего состояния (сон, аппетит, бодрость, настроение и т. п.) наступает, в большинстве случаев, после первой подсадки.

6. Тканевая терапия изученных нами гинекологических заболеваний методом подсадки плаценты по В. П. Филатову дает стойкий терапевтический эффект. Случаи рецидива редки, что проверено на отдаленных результатах.

7. Введение консервированной автоклавированной плаценты тканешприцем нашей конструкции упрощает технику, является косметичным и, до известной степени, гарантирует от осложнений как непосредственных, так и отдаленных. Все это способствует широкому амбулаторному внедрению в практику лечения подсадками.

8. Тканевая терапия методом подсадки человеческой плаценты безвредна.

9. Тканевая терапия не исключает комбинированного лечения, дающего в некоторых случаях лучшие результаты.

10. Тканевая терапия методом подсадки плаценты по В. П. Филатову является простым и эффективным методом, доступным в любых условиях; эта терапия, уменьшая сроки лечения, приводит к сокращению койко-дней и амбулаторных посещений.

Литература

1. М. П. Никифоровский. «Лечение нарушений овариально-менструального цикла методом подсадки плацентарной ткани». V годичная научная сессия. Тезисы докладов. Изд. Ленинградский гос. педиатр. медиц. институт. Ленинград, 1954 г.

2. М. П. Никифоровский. «Тканевая терапия некоторых акушерско-гинекологических заболеваний». Статья в сборнике «Вопросы физиологии и патологии родового акта». Изд. Ленинградского Гос. Педиатр. Медиц. Института под редакцией проф. А. И. Петченко. Ленинград, 1958 г.

К. А. КУРЫШЕВА

**Тканевая терапия
при воспалительных заболеваниях
внутренних половых органов
женщины**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Саратов 1957

Кафедра акушерства и гинекологии педиатрического факультета
Саратовского государственного медицинского института

Научный руководитель:

М.А. Даниахий, доктор медицинских наук, профессор

Тканевая терапия как метод лечения при разнообразных заболеваниях существует более 20 лет. Она эффективна при ряде заболеваний глаз, желудка и двенадцатиперстной кишки, при трофических язвах, при заболеваниях нервной системы, при спаечных и рубцовых процессах в различных органах.

Несмотря на большой срок существования тканевой терапии, механизм действия ее достаточно не выяснен.

Судя по литературным данным, тканевая терапия имеет практическое применение и при воспалительных заболеваниях половых органов женщины; однако широкого внедрения этого метода в гинекологическую практику пока нет потому, что по вопросу о целесообразности тканевой терапии у больных с гинекологическими заболеваниями имеется еще целый ряд неясностей.

Ввиду этого у нас возникла мысль провести клинические и лабораторные исследования, могущие обосновать целесообразность применения тканевой терапии у больных с воспалительными заболеваниями во внутренних половых органах, изучить отдаленные результаты лечения и отметить противопоказания к ее применению. Одновременно мы решили провести лечение больных тканью, консервированной различными методами, чтобы решить все еще спорный вопрос о том, имеют ли значение для эффективности действия различные методы консервации тканей и сама структура применяемых тканей.

В своей работе мы занялись изучением изменений в нервной и эндокринной системах больных, которые возникают при воспалительных заболеваниях женской половой сферы и в связи с тканевой терапией.

Мы полагали, что понимание изменений в нервной и эндокринной системах при воспалительных заболеваниях женской половой сферы и после тканевой терапии поможет нам более четко, чем это имеет место в настоящее время, уяснить механизм действия на воспалительный процесс этого вида лечения, а также обосновать сферу применения его у подобного рода больных.

С целью изучения изменений в нервной и эндокринной системах при заболеваниях и в связи с тканевой терапией мы пользовались неврологическим анамнезом больной и следующими тестами:

1. Определяли кальций в сыворотке крови.
2. Определяли гидрофильность тканей (проба МакКлюра – Олдрича).
3. Изучали рефлекторные реакции с матки, по которым можно было судить о состоянии ее нервной системы, а также о взаимоотношении ее с центральной нервной системой больных.
4. Производили цитологическое исследование влагиалищного отделяемого.

Клинические наблюдения мы провели на 206 больных с подострыми и хроническими воспалительными заболеваниями внутренних по-

ловых органов. Из них 121 больная лечилась тканью, консервированной по методу Г.Е. Румянцева, 40 больных – по методу В.П. Филатова и 45 больных – по методу И.И. Краузе.

Значительное количество больных, леченных тканью, консервированной по методу Г.Е. Румянцева, обусловлено тем, что в то время, когда мы начинали наше исследование, временная инструкция Министерства здравоохранения СССР от 2 июля 1950 г. призывала заняться изучением данного метода.

Консервацию ткани по методам Г.Е. Румянцева, В.П. Филатова и И.И. Краузе мы проводили соответственно указаниям авторов. Ткань при лечении больных по методу Г.Е. Румянцева и И.И. Краузе вводилась в виде подсадки, а по методу В.П. Филатова – в виде инъекций эмульсии плаценты вместе с пуповиной.

Большинство больных получили от 1 до 3 подсажек с перерывами в 2–3 недели или 3–6 инъекций эмульсии с промежутками в 5–6 дней.

Состав больных 3 групп по возрасту, социальному положению, этиологическому фактору заболевания в пропорциональном отношении был приблизительно одинаков. Более длительные заболевания чаще встречались у больных, лечившихся по методу Г.Е. Румянцева и И.И. Краузе.

Большинство наших больных кроме специфических жалоб, характерных для воспалительного гинекологического заболевания, предъявляло ряд других (слабость, головная боль, головокружение, повышенная раздражительность, плохой сон и аппетит), указывающих на изменения в центральной нервной системе и других органах.

Результаты лечения тканью мы анализировали отдельно по 3 вышеуказанным группам.

Под влиянием тканевой терапии мы наблюдали улучшение общего состояния почти в равной степени у больных всех 3 групп. У них повышались чувство бодрости и работоспособность, снижалась раздражительность. Наблюдался выраженный анальгезирующий эффект, причем он проявлялся тогда, когда в патологическом очаге еще не наступало выраженных изменений. Тканевая терапия оказывала нормализующее влияние на температуру больных. В связи с тканевой терапией у одной трети больных было критическое падение температуры, а у большинства больных температура падала литически в течение 4–7 дней.

Наши исследования показали, что при тканевой терапии у больных нормализуется менструальная функция. Нормализацию менструального цикла можно отметить уже в первом или во втором цикле с момента применения ткани. Раньше всего исчезали жалобы на болезненность менструаций, прекращались кровянистые выделения при затянувшейся менструации.

Изменения наблюдались у больных и в секреторной функции. В первые дни после подсадки у многих больных количество влага-

лищных выделений увеличивалось, что, надо полагать, было связано с реактивными изменениями в патологическом очаге. После окончания лечения у больных менялся характер влагалищных выделений, а именно: ранее гнойные или слизисто-гнойные становились слизистыми или выделениями десквамативного характера.

Нам удалось установить, что тканевая терапия больных с воспалительными заболеваниями внутренних половых органов оказывает нормализующее влияние на количество лейкоцитов крови. При этом установлено две закономерности: у большинства больных ликвидируется лейкоцитоз, а при наличии лейкопении количество лейкоцитов увеличивается до нормальных величин.

Объективные данные об эффективности тканевой терапии в воспалительном очаге мы получали методом бимануального исследования, а также осмотром половых органов в момент операции, если последней предшествовало лечение тканью.

Тканевая терапия у больных с инфильтративными и спаечно-инфильтративными воспалительными образованиями в придатках матки и на брюшине малого таза небольшой давности полностью рассасывает эти образования с восстановлением функции органов, о чем свидетельствует наступление беременности у данных больных.

У больных с инфильтративными и спаечно-инфильтративными процессами, появившимися в результате обострения часто рецидивирующего заболевания в области придатков матки, при тканевой терапии рассасываются инфильтрат и частично спайки, образовавшиеся вследствие последнего рецидива заболеваний. Хронические очаги, находящиеся чаще всего в области придатков матки в виде мешотчатых и тубоовариальных опухолей большей или меньшей величины, обратному развитию не подвергались.

Результаты тканевой терапии при воспалительных образованиях, возникших в связи с гонорейной инфекцией, значительно хуже, чем при заболеваниях неспецифической этиологии. Последнее, возможно, связано с тем, что в тканях половых органов при хронических гонорейных процессах имеется значительное развитие соединительной ткани, переходящей в рубцы, а при неспецифической септической инфекции у больных после перенесенного заболевания остаются более рыхлые сращения.

Наши исследования установили, что тканевая терапия противопоказана у больных, имеющих пиосальпинксы или гнойные тубоовариальные опухоли. При наличии указанных образований тканевая терапия дает тяжелые обострения воспалительного процесса.

Влияние тканевой терапии при заболеваниях внутренних половых органов проявилось либо в полном рассасывании воспалительных образований, либо в значительном или частичном уменьшении их. Полное рассасывание наблюдалось у 30,58 проц. больных, лечившихся по методу

Г.Е. Румянцева, у 31,11 проц. больных – по методу Н.И. Краузе и у 35 проц. больных, лечившихся по методу В.П. Филатова. Значительное рассасывание воспалительных очагов у больных, лечившихся по методу Г.Е. Румянцева, имело место у 39, 67 проц., по методу В.П. Филатова – у 37,5 проц. и по методу Н.И. Краузе – у 46,67 проц. Частичный эффект от тканевой терапии отмечен у 25,62 проц. больных, лечившихся по методу Г.Е. Румянцева, у 27,5 проц. – по методу В.П. Филатова и у 15,56 проц., лечившихся по методу Н.И. Краузе. Эффекта не было от тканевой терапии у 4, 13 проц. больных, лечившихся по методу Г.Е. Румянцева, у 6,66 проц. – по методу Н.И. Краузе.

Таким образом, изучая результаты тканевой терапии при воспалительных заболеваниях внутренних половых органов у женщин с применением для подсадки тканей, консервированных по 3 методам, мы отметили, что метод консерваций ткани на эффективность лечения заметного влияния не оказывает.

Отдаленные результаты после лечения консервированной тканью прослежены нами у 147 больных, из них 92 лечились по методу Г.Е. Румянцева, 30 – по методу В.П. Филатова и 25 – по методу Н.И. Краузе. Срок наблюдения до 1 года имел место у 45 больных, до 2 лет – у 52 больных и до 4 лет – у 50 больных. За этот период обострение заболеваний наступило у 14 проц. больных. Беременность наступила у 13,4 проц. больных. Изучение отдаленных результатов при тканевой терапии у остальных больных показало стойкость положительных результатов в том случае, если при лечении наступало обратное развитие воспалительных образований. Рецидивы же заболевания наблюдались у больных из группы с неполными анатомическими восстановлением в половых органах.

Гидрофильность тканей определялась у 51 больной до подсадки, на 2–3-й день после подсадки и после прекращения лечения. Проба на гидрофильность ткани проведена у 17 больных с подострой стадией заболевания, у 22 – с обострением хронического процесса и у 12 – с хроническими процессами. Из них тканевая терапия проводилась по методу Г.Е. Румянцева у 29 больных, В.П. Филатова – у 13 больных и Н.И. Краузе – у 9 больных. У всех больных в подострой стадии заболевания и в период обострения хронического процесса проба МакКлюра – Олдрича была ускорена, причем скорость всасывания физиологического раствора зависела от тяжести воспалительного процесса. Степень гидрофильности тканей меняется от интоксикации организма больной. Исследования данной пробы показали увеличение интенсивности интоксикации организма больной на 2–3-й день после подсадки, даже у больных с хроническим течением заболевания.

Изменение данной пробы вскоре после введения консервированной ткани в организм больной даже там, где заболевание носило хро-

нический характер, указывает на непосредственную связь данной реакции с введенной тканью. Следовательно, с консервированной тканью вводятся белковые субстанции, которые и обуславливают изменение гидрофильности ткани.

После лечения проба на гидрофильность тканей показывала нормальные цифры или они приближались к норме.

Определение кальция в сыворотке крови произведено у 39 больных в различные стадии воспалительного процесса. Исследование проводилось дважды: до тканевой терапии и после нее. Лечение проводилось тканью, консервированной по разным методам. При этом отмечалось понижение или повышение количества кальция, что связано с угнетением или возбуждением функции симпатической нервной системы.

Под влиянием тканевой терапии, как показали наши исследования, наступают изменения уровня кальция в сыворотке крови, указывающие на нормализацию функции симпатической нервной системы.

Мы провели исследование вагинального отделяемого у 54 больных с нарушенным менструальным циклом при воспалительных заболеваниях внутренних половых органов и проследили изменение его под влиянием тканевой терапии. Исследования проводились до лечения и в первые 1–2 месяца после окончания лечения в определенные дни менструального цикла, в дни предполагаемого наибольшего насыщения организма гормонами, т. е. в середине менструального цикла и перед приходом менструаций. У каждой больной производилось от 4 до 6 исследований.

Наши исследования показали, что причиной нарушения менструаций у половины обследованных больных явились гормональные сдвиги, выражающиеся почти у всех больных в эстрогенной недостаточности; у второй половины больных гормональных нарушений выявить не удалось. Нормализация менструального цикла под влиянием тканевой терапии наступает у больных как с гормональными нарушениями, так и без них. Эффект от тканевой терапии в отношении нормализации менструального цикла хуже у больных, у которых при наличии воспалительных изменений имеются еще и гормональные нарушения, но все же у $\frac{1}{3}$ их получено полное восстановление менструаций.

Пользуясь методом плетизмографии, мы изучили характер сосудистой реакции у 25 женщин с подострыми и хроническими воспалительными заболеваниями придатков матки и брюшины малого таза в процессе заболевания. Каждой больной производилось от 2 до 6 исследований. Исходные плетизмограммы у наших больных имели малые пульсовые колебания. Они часто носили резко выраженный волнообразный, а у ряда больных инертный характер. Подобный вид плетизмограмм свидетельствует о нарушении равновесия между процессами возбуждения и торможения в центральной нервной системе.

Хорошо выраженную нулевую плетизмограмму у больных мы получили только после того, как тканевая терапия оказывала выраженное положительное влияние на организм больной.

Частота записи плетизмограмм решающего значения не имела. Результаты исследования исходных плетизмограмм, как и указанные клинические наблюдения, показывают нам, что при воспалительных заболеваниях внутренних половых органов у больных наступают глубокие нарушения функции центральной нервной системы, которые нормализуются под влиянием тканевой терапии.

Используя методику, предложенную В.М. Лотис, мы решили изучить состояние периферической нервной системы в патологическом очаге у 25 наших больных по рефлекторным реакциям матки. Для этой цели мы использовали метод плетизмографии.

При исследовании рефлекторных реакций с матки путем механического и теплового раздражения области наружного зева цервикального канала мы установили отсутствие указанных реакций в период заболевания. Рефлекторные реакции с матки после тканевой терапии мы обнаружили у всех больных с полным рассасыванием воспалительных образований и у 2 больных – со значительным их уменьшением.

На появление рефлекторных реакций с матки оказывает влияние причины заболевания. Мы не получили рефлекторных реакций с матки при первом рецидиве заболевания у больных, перенесших в недалеком прошлом гонорею.

Рефлекторные реакции с матки мы не наблюдали у больных с полным рассасыванием инфильтративных образований в полости малого таза, если в теле или шейке матки у них оставались явления хронического метрита, и у больных с длительно существующими воспалительными заболеваниями в виде мешчатых опухолей придатков матки.

Исходя из наших клинико-экспериментальных данных, можно сделать вывод, что длительное течение воспалительного заболевания с неоднократными обострениями вызывают гибель или резкое угнетение нервных элементов матки. В результате этого у наших больных рефлекторные реакции отсутствовали. Подобные данные получены и В.М. Лотис.

На основании исследований рефлекторных реакций с матки в период заболевания и после окончания лечения мы считаем, что у больных с воспалительными заболеваниями внутренних половых органов нарушается обычная импульсация с ее интерорецепторов, в силу чего наступают изменения в центральной нервной системе и во всем организме больной.

Тканевая терапия по мере выздоровления больной оказывает нормализующее влияние на функциональное состояние центральной и периферической нервной системы и этим самым обусловли-

вают появление физиологических рефлекторных реакций с матки. Отсюда мы полагаем, что у половины наших больных, у которых гормональных сдвигов в организме по цитологической картине не обнаружено, нарушение менструального цикла наступало в силу изменений в состоянии рецепторного аппарата матки.

Выводы

1. Тканевая терапия, использованная нами у 206 гинекологических больных, оказалась эффективным методом лечения при воспалительных процессах внутренних половых органов женщин.

2. В первые сутки после применения ткани у гинекологических больных с воспалительными заболеваниями половой сферы наблюдается повышение чувства бодрости, снижение раздражительности, улучшение сна, уменьшение или полное исчезновение головной боли, улучшение аппетита.

3. Тканевая терапия оказывает выраженный анальгезирующий эффект, снижает температуру критически, чаще же литически, нормализует морфологический состав крови.

4. Под влиянием тканевой терапии у гинекологических больных восстанавливается нарушенная при воспалительном процессе менструальная функция.

5. В результате тканевой терапии мы могли отметить полное и значительное рассасывание воспалительных образований в половых органах у 70,25 проц. больных, лечившихся по методу Г.Е. Румянцева, у 72,5 проц. – по методу В.П. Филатова и у 77,78 проц. – по методу Н.И. Краузе. У остальных больных наблюдались частичный эффект или отсутствие его.

6. Таким образом мы установили, что эффективность тканевой терапии не зависит от способа консервации ткани, однако введение консервированной ткани методом инъекций имеет преимущества перед методом подсадок, так как является более доступным для широкого применения, в частности, в условиях сельского врачебного участка.

7. Эффективность тканевой терапии понижена у гинекологических больных, перенесших: а) длительные, часто рецидивирующие заболевания; б) заболевания, вызванные гонореей, а также возникшие на фоне сепсиса; в) имеющих преформированные опухоли и рубцовые изменения в тканях половых органов.

8. Полное анатомическое восстановление в половых органах у больных под влиянием тканевой терапии наступает при инфильтративных и спаечно-инфильтративных процессах небольшой давности.

9. После лечения воспалительных заболеваний консервированной тканью возможно восстановление детородной функции.

10. При наличии конгломератов в половых органах, состоящих из инфильтрата, преформированных опухолей и спаечно-рубцовых изменений, тканевая терапия приводит к рассасыванию инфильтратов, размягчению рубцов и может являться подготовительным методом к оперативному вмешательству.

11. Тканевая терапия противопоказана при гнойных мешетчатых опухолях половой сферы.

12. Механизм действия тканевой терапии осуществляется в первую очередь путем нормализации функции центральной нервной системы у больных, о чем свидетельствуют приближение у них в результате лечения плетизмограмм к типу нулевых, проба МакКлюр Олдрича, нормализация количества кальция в сыворотке крови, появление рефлекторных реакций с матки у больных с полным анатомическим восстановлением в половых органах. В результате вышеуказанных изменений под влиянием тканевой терапии происходит рассасывание воспалительных образований в патологическом очаге у гинекологических больных.

Содержание диссертации опубликовано:

1. Тканевая терапия при воспалительных заболеваниях половой сферы женщины. Сборник авторефератов-докладов 19 научной сессии Саратовского Государственного медицинского института. Май, 1952 год.

2. Тканевая терапия при воспалительных заболеваниях внутренних половых органов женщины. Труды Саратовского медицинского института. Том 9, 1957 г.

С.Я. БИЛИНКИС

**Тканевая терапия острых и подострых
форм воспалительных заболеваний
женской половой сферы**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Кишинев 1956

Кафедра акушерства и гинекологии Кишиневского государственного медицинского института

Официальные оппоненты:

В.М. Чернов, доктор медицинских наук, профессор

Н.П. Верхацкий, доктор медицинских наук, профессор

Защита диссертации состоялась 27.07.1956

Диссертация, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, написана в форме монографии, посвященная анализу лечения 600 больных с воспалительными заболеваниями женской половой сферы в острой и подострой стадиях, из них 300 больных подверглись только тканевому лечению и 150 больных – тканевым подсадкам в сочетании с другими видами терапии. 150 больных, подвергшихся лечению различными консервативными методами, но без подсажек ткани, послужили нам контролем.

Диссертация разделена на два тома: в первый том включены введение, литературная часть, клиническая часть, экспериментальная часть, заключение, выводы и список использованной отечественной и иностранной литературы. Диссертация содержит 374 страницы машинописи и иллюстрирована 78 таблицами, 12 диаграммами, 6 фото-снимками и 13 температурными кривыми.

Литературная часть содержит 3 главы (I–III): в первой главе освещается исторический очерк развития тканевой терапии; во второй излагается сущность действия тканевой терапии; в третьей освещается тканевая терапия воспалительных заболеваний внутренних женских половых органов. Клиническая часть содержит 6 глав (IV–VIII): в четвертой главе описывается наша методика тканевого лечения; пятая глава содержит общую характеристику собственных клинических наблюдений автора; в шестой главе излагаются клинические показатели эффективности тканевой терапии; седьмая и восьмая главы посвящены тканевой терапии острых и подострых форм воспалительных заболеваний женских половых органов. В девятой главе приводятся данные о стойкости эффекта тканевой терапии по материалам отдаленных результатов и, наконец, в десятой главе освещаются экспериментальные исследования о влиянии тканевой терапии на распределение радиоактивного фосфора в тканях и органах животных при экспериментальном воспалении.

В заключение анализируются результаты тканевого лечения и приводятся выводы.

Литературный указатель содержит 213 названий русской литературы и 27 зарубежной.

Во втором томе на 111 страницах машинописи изложены краткие данные 600 собственных клинических наблюдений.

* * *

Клиника консервативной гинекологии располагает большим арсеналом лечебных средств, применяемых при различных воспалительных процессах в различной стадии их.

Однако единства мнений о необходимости и допустимости применения активных средств консервативной терапии воспалительных процессов до сих пор нет. Ряд авторов придают основное значение покою, наркотикам; физические методы лечения ими применяются лишь при тяжелых (хронических) формах (Б.А. Полубинский, Р.А. Черток, В.Г. Дик, Н.И. Горизонтов). Другие авторы, наоборот, очень рано начинают применять активные методы лечения, полагая, что таким образом удастся получить минимальные патолого-анатомические последствия (Д.Л. Чернеховский, А.Б. Гиллерсон, И.Л. Брауде, И.Б. Асатуров и др.).

Несомненно, что своевременное и рациональное применение отдельных видов активной консервативной терапии в клинике острых и подострых воспалений женских половых органов является в значительной мере профилактикой стойких анатомических изменений и функциональных расстройств, сопровождающих хроническое воспаление.

Вот почему изыскание новых методов лечения, основанных на новейших достижениях советской науки, методов, доступных для широкого применения и могущих быть примененными во всех стадиях заболевания, является актуальной задачей современных гинекологов.

В основе эффективности лечения должны лежать факторы, воздействующие на весь организм как на единое целое, ибо только таким путем возможно получить стойкий эффект.

Одним из новейших видов такого лечения является тканевое, разработанное академиком В.П. Филатовым.

Термином «тканевая терапия» В.П. Филатов обозначает предложенный им метод введения в организм с лечебной целью животной или растительной ткани, предварительно поставленной в неблагоприятные условия среды, нарушающие ее нормальную функцию, но вместе с тем не приводящие ткань к смерти (а к состоянию «переживания»).

Тканевые препараты воздействуют на весь организм как на единое целое, мобилизуют через нервную систему заложенные в нем физиологические механизмы защиты и приводят в действие сумму тех, как говорил И.П. Павлов, «защитительных приборов организма, которые назначены для борьбы с соответствующими болезнетворными причинами».

Предложенный В.П. Филатовым метод тканевой терапии получил широкое распространение у нас в Советском Союзе и за его пределами.

Тканевая терапия в виде подсадов применяется в клинике женских болезней, главным образом при воспалительных заболеваниях придатков матки в острых, подострых и хронических стадиях, при наличии спаек, болей и аномалий менструального цикла, обширных плотных инфильтратов воспалительного происхождения малого таза,

пролежней на стенках влагалища, эрозий шейки матки и т. п. Как непосредственный результат лечения отмечается резкое уменьшение воспалительных образований, рассасывание инфильтратов, появление подвижности органов, восстановление и нормализация менструальной функции, улучшение общего состояния организма и т. д. (М. А. Даниахий, Л. С. Державина, Г. Л. Дозорцева, Г. К. Живатов, А. С. Князева, А. Д. Коган, В. А. Курош, В. Н. Нехаева, Т. К. Орлов, В. Н. Савицкий, И. М. Фишкин и др.).

Принимая во внимание высокую эффективность тканевого лечения, с 1947 г. мы применяем подсадки консервированной автоклавируемой плаценты больным с острыми и подострыми формами гинекологических воспалительных заболеваний.

Подсадка ткани проводилась под местной анестезией 0,5% раствором новокаина на боковой поверхности грудной клетки по средней подмышечной линии на уровне 9–10 ребра. Создавался подкожный карман, куда анатомическим пинцетом вводился кусочек плаценты весом 2–3 грамма. Кожная рана зашивалась 1–2 узловатыми шелковыми нитями. Швы снимались на 8–10-й день.

С 1951 г. мы начали применять введение консервированной автоклавируемой плаценты винтовым металлическим шприцем. Этот метод значительно облегчает и упрощает технику подсадки, сокращает рабочее время медицинского персонала, дает экономию в перевязочном материале, способствует широкому внедрению тканевого лечения не только в стационаре, но и амбулаторно в женских консультациях.

Всего лечилось 600 больных: 300 больных – только подсадками консервированной автоклавируемой плаценты (первая группа); 150 больных – подсадками в сочетании с другими видами терапии (антибиотики, сульфаниламиды, переливание крови, физиотерапия и т. д.) (вторая группа); 150 больных – различными консервативными методами, без подсадок ткани (третья группа – контроль).

У 319 больных (53,16%) воспалительный процесс находился в острой и подострой стадии, у 281 больной (46,84%) – в остром и подостром периоде обострения хронического воспаления.

Наибольшее число больных (90,66%) падает на возраст от 20 до 40 лет.

Основная группа больных (41%) страдала свежими воспалительными процессами давностью не свыше 1 месяца: с давностью заболевания от 1 месяца до 1 года – 24,16% больных, с давностью заболевания от 1 года до 5 лет и свыше – 34,84%.

Этиология и условия, способствовавшие возникновению заболевания, определялись на основании тщательно собранного анамнеза, клинического течения заболевания, неоднократных лабораторных

исследований. У 34,17% воспалительные заболевания были связаны с абортами, в 12,33% – с родами, в 10,17% – с гоноррейной инфекцией, в 6,67% – с нарушениями менструального цикла, в 11,33% – с переохлаждением, в 5,16% – с послеоперационными осложнениями, в 6% – с травмами, в 14,17% – этиологический фактор установить не удалось.

Стадия воспаления в каждом отдельном случае определялась на основании клиники заболевания температурной реакции, сдвигов со стороны морфологии белой крови, РОЭ. Больных с острым воспалением было 321 (53,5%), с подострым – 279 (46,5%).

По локализации воспалительного процесса больные распределялись следующим образом: воспаление матки и придатков – 48 (8%), воспаление придатков матки – 200 (33,33%), воспаление тазовой клетчатки – 90 (15%), воспаление тазовой брюшины – 60 (10%), воспалительные мешчатые опухоли придатков матки – 110 (18,33%) и комбинированные: воспалительные заболевания (матки, придатков матки, тазовой брюшины и клетчатки) – 92 (15,34%).

Нормальная менструальная функция отмечена у 347 больных (57,83%), обильные и продолжительные менструации – у 98 (16,33%), болезненные менструации – у 85 (14,17%), скудные и отсутствие менструации – у 44 (7,33%); у 26 больных (4,34%) наблюдались беспорядочные менструации.

Секреторная функция была нарушена у 357 больных (59,5%) и выражалась в виде обильных белей: гнойных – у 141 больной (23,5%), слизисто-гнойных – у 61 больной (10,17%), слизистых – у 155 больных (25,83%).

Бактериоскопическими исследованиями влагалищного секрета установлена первая степень чистоты у 0,17% больных, вторая степень чистоты – у 13,83%; третья степень чистоты – у 75,5% больных, четвертая степень чистоты – у 10,5% больных.

До поступления в клинику 285 больных (47,5%) подвергались различным видам лечения (протеинотерапия, физические методы); не лечилось 315 человек (52,5%).

В основном жалобы больных при поступлении сводились к болям в 100%, белям – в 59,5%, к нарушениям менструальной функции – в 43,83%, к первичному и вторичному бесплодию – в 48,5%, к дизурическим расстройствам – в 12%, к диспепсическим расстройствам – в 14,67%.

Подсадка консервированной автоклавированной ткани производилась однократно 258 больным (57,33%) (первая группа – 64,67%, вторая группа – 42,67%), двукратно – 159 больным (35,33%) (первая группа – 32%, вторая группа – 42%), трехкратно – 29 больным (6,44%) (первая группа – 2,67%, вторая группа – 14%), четырехкратно – 4 больным (0,9%) (первая группа – 0,66%, вторая группа – 1,33%).

Таким образом, 450 больным сделано 679 подсадок.

Повторные подсадки производились через 12–14 дней, так как, по данным В. П. Филатова, непосредственное действие биогенных стимуляторов прекращается примерно к этому времени. Показанием служило замедленное рассасывание воспалительных опухолей и инфильтратов.

Продолжительность пребывания больных в стационаре колебалась от 10 до 40 и более дней. В среднем пребывание больной первой группы на койке составляет 17,64 дня, второй группы – 30,65 дня; контрольная группа – 42,14 дня.

В первые дни, а иногда и часы после подсадки плаценты у большинства больных отмечено резкое снижение интенсивности болевого синдрома. У 33% больных первой группы, у 29,34% больных второй группы болеутоляющий эффект наступил к концу третьих суток. Болеутоляющий эффект в контрольной группе имел место через трое суток только у 6% больных.

К концу лечения боли исчезли у больных первой и второй групп в 86% – 76,66% больных, интенсивность их уменьшилась у 10% – 18% больных, остались без изменений у 4% – 5,33%; в контрольной группе боли прекратились лишь у 59,33% больных, уменьшились у 26,67% и остались без изменений у 14%.

Наблюдения показали, что чем свежее воспалительный процесс, тем быстрее наступает обезболивающий эффект. В случаях обострения хронических воспалительных процессов обезболивающий эффект обычно наступал после вторичной подсадки.

После подсадки менялся и характер болей: острые, режущие боли становились тупыми, ноющими, затем совсем исчезали.

Бели исчезли у первой группы больных в 67,84%, уменьшились у 32,16%; у второй группы больных они исчезли в 64,58%, уменьшились в 35,42%; в контрольной группе больных бели исчезли в 42,22%, уменьшились в 57,78%.

Бактериоскопическими исследованиями влагалищного секрета выявлено благоприятное действие тканевой терапии и на степень чистоты его. После лечения I и II степени чистоты отмечены у больных первой группы в 83,33%, второй группы – в 89,34%, в контрольной группе – лишь в 64%.

Тканевая терапия оказывает и кровоостанавливающее действие: кровотечение обычно прекращается, в отдельных клинических наблюдениях оно значительно уменьшилось. Кровотечения в первые трое суток прекратились: в первой группе у 77 больных (63,13%); во второй группе у 35 больных (56,45%); в контрольной группе всего лишь у 7 больных (19,5%).

Менструальный цикл, как правило, выравнивался, уменьшение болезненности во время менструаций имело место в первой группе

больных у 74,7%; во второй группе – у 72%, в третьей группе (контроль) – у 44,44%. Особенно благоприятное действие оказывает тканевая терапия на болезненные и обильные менструации, обусловленные воспалительными процессами.

Дизурические расстройства прекратились:

у I группы больных в 81,5%,

у II группы больных в 85,18%;

остались без изменений:

у I группы больных в 18,5%,

у II группы больных в 14,82%.

Дизурические расстройства в контрольной группе прекратились у 66,66% больных, остались без изменений у 33,34% больных.

Диспепсические расстройства прекратились у всех больных первой и второй групп, а у больных третьей группы (контроль) прекратились в 86,2%; остались без изменений в 13,80%.

Параллельно с уменьшением или исчезновением более наступало значительное улучшение общего состояния больных: появлялся сон, аппетит, бодрость. Температура, как правило, литически падала на 4–5-е сутки после подсадки тканей. По окончании лечения температура установилась на нормальных цифрах у первой группы больных в 96%, у второй группы – в 84,66%, в контроле – у 86%; оставалась субфебрильной у первой группы больных в 4%, у второй группы – в 5,34%, в контроле – у 14% больных.

Воспалительная реакция в области подсадки чаще всего ограничивается лишь фазой инфильтрации. Если и наблюдается накопление жидкого содержимого, то спустя 3–5 дней эти явления купируются, не вызывая образования абсцесса и не причиняя страдания больной.

Наблюдая динамически картину белой крови больных, мы отметили быстрое снижение лейкоцитоза в первой группе у 83,33% больных, во второй группе – у 80% больных, в третьей группе (контроль) – у 56%; повышение количества лимфоцитов (26–35% и выше) в первой группе у 93,67%, во второй группе – у 82%, в третьей группе (контроль) – у 74,67%; увеличение процентного содержания моноцитов (в пределах 4–6%) у 89,67% больных первой группы, у 84,67% больных второй группы; в контрольной группе – лишь в 74%; нормальное количество сегментированных нейтрофилов отмечено в первой группе у 85,33% больных, во второй группе – у 73,33%; в контрольной группе – у 60% больных.

Нормализация картины белой крови происходила параллельно с ослаблением воспалительных явлений и с улучшением общего состояния больных.

После тканевой терапии в большинстве случаев отмечалось замедление реакции оседания эритроцитов.

Непосредственные результаты тканевого лечения: благоприятные результаты (выздоровление и значительное улучшение) получены в первой группе больных у 81,67%, во второй группе – у 82%; в контрольной группе – у 58%. Лечение было неэффективным в первой группе у 4%, во второй группе – у 5,33%; в контрольной группе – у 14%.

В зависимости от стадии заболевания благоприятные результаты (выздоровление, значительное улучшение) получены: в острой стадии заболевания:

- в I группе больных в 80,74%,
- во II группе больных в 81,32%,
- в контрольной группе в 57,98%;
- в подострой стадии воспаления –
- в I группе больных в 82,42%,
- во II группе больных в 83,05%,
- в контрольной группе в 58,18%;
- в острой стадии воспаления лечение оказалось неэффективным:
- в I группе больных в 3,7%,
- во II группе больных в 5,5%,
- в контрольной группе больных в 13,69%;
- в подострой стадии воспаления:
- в I группе больных в 4,24%,
- во II группе больных в 5,08%,
- а в контрольной группе в 14,55%.

В зависимости от локализации заболевания тканевая терапия более эффективна при воспалении придатков матки и тазовой брюшины, чем при воспалении околоматочной клетчатки.

При воспалительных мешотчатых опухолях придатков матки подсадка плаценты способствовала более быстрому размягчению инфильтрата, рассасыванию спаек, окружавших воспалительные опухоли, почему последние становились более подвижными, значительно менее болезненными. При наличии серозного содержимого в опухоли дополнительное применение отсасывающих пункций с последующим введением пенициллина приводило к значительному уменьшению инфильтрата. Что же касается гнойных скоплений типа пиосальпинкса, то в результате тканевой терапии создавались более благоприятные условия для дальнейшего оперативного вмешательства, если таковое было вообще показанным.

С целью учета отдаленных результатов были обследованы 192 женщины (42,67%).

Из общего количества осмотренных 192 женщин следует отнести к группе выздоровевших:

по первой группе – 59,52%,
по второй группе – 53,03%, } в среднем 57,29%

к группе значительного улучшения:

по первой группе – 34,92%,
по второй группе – 36,36%, } в среднем 35,42%

к группе улучшения:

по первой группе – 3,97%,
по второй группе – 9,09%, } в среднем 5,73%

Лечение дало отрицательный результат:

по первой группе – 1,59%,
по второй группе – 1,52%, } в среднем 1,56%

У 14,58 % больных (первая группа – 13,49 % больных, вторая группа – 16,67 % больных) отмечены обострения воспалительного процесса между 3–15 месяцами после выписки из клиники. Процент обострений по сравнению с данными других авторов является небольшим. 29,16 % больных (первая группа – 29,36 %, вторая группа – 28,79 %) после выписки из стационара подверглись дополнительному амбулаторному лечению.

Сравнивая эти результаты тканевого лечения с данными других авторов, мы приходим к заключению, что эффект тканевой терапии воспалительных процессов женской половой сферы гораздо более стоек, чем эффект, получаемый при других консервативных методах (в контрольной группе мы получили клиническое выздоровление только у 17,39 % больных).

Одновременно мы провели ряд экспериментальных исследований на животных с целью изучения влияния тканевой терапии на нормализацию процессов обмена в тканях.

Мы изучали влияние тканевой терапии на распределение радиоактивного фосфора (P^{32}) в органах и тканях животных при экспериментальном воспалительном процессе в различные сроки после подсадов (через 3, 6, 9, 14 суток).

Радиоактивный фосфор (P^{32}) нами применялся в форме Na_2HPO_4 . В зависимости от активности раствора радиоактивный фосфор (P^{32}) вводился подопытным крысам из разведения 1:100, 1:200. Во всех случаях на 1 грамм веса живой крысы вводилось 5000 считанных импульсов, в среднем до 3 микроюри. Подопытные крысы убивались после введения им радиоактивного фосфора, через 24 часа. От каждой крысы брались для исследования: 1) головной мозг, 2) легкие, 3) сердце, 4) печень, 5) селезенка, 6) почка (корковой слой), 7) почка

(мозговой слой), 8) мышцы бедра. Ткани (органы) крыс измельчались до кашицеобразной массы и тонким слоем наносились на мишеньки, приготовленные из тонкой алюминиевой фольги.

Подсчет импульсов производился на аппарате «Б-2» типа ПС-64 при трубке «Б-2».

Для опытов было взято 60 крыс. Всего исследований было проведено 526.

Наши исследования делятся на три серии.

В 1-й серии, контрольной, радиоактивный фосфор вводился 14 крысам. Во 2-й серии исследований (экспериментальное воспаление) распределение радиоактивного фосфора изучалось у 16 крыс.

В 3-й серии исследований (экспериментальное воспаление с последующим применением через 2–3 суток тканевых подсадов) распределение радиоактивного фосфора изучалось у 30 крыс.

Результаты исследований показали, что содержание радиоактивного фосфора после применения тканевых подсадов увеличивается почти во всех исследованных тканях (органах), особенно в печени, селезенке, почках, по сравнению с содержанием радиоактивного фосфора в тканях (органах) контрольных крыс (1-я серия) и у крыс с экспериментальным воспалением (2-я серия), не подвергшихся лечению подсадками тканей.

Время интенсивного включения радиоактивного фосфора, в ткани (органы) крыс: 4, 7, 10-е сутки после подсадов. Содержание радиоактивного фосфора в тканях (органах) даже на 15-е сутки после тканевых подсадов держится на более высоком уровне по сравнению с содержанием радиоактивного фосфора на 15-е сутки во 2-й серии опытов. Эти данные указывают на усиление фосфорного обмена в результате тканевых подсадов.

Исследования показали, что у крыс, с воспалительным процессом, не леченных тканевыми подсадками, очаг воспаления был разлитым и нередко простирался до верхней трети левого бедра.

У крыс, которым производились тканевые подсадки, очаг воспаления был более отграниченным, занимая меньшую площадь, окружающие мышцы были менее отечны.

Полученные данные указывают, что действие тканевых подсадов при воспалении проявляется снижением концентрации радиоактивного фосфора в очаге воспаления по сравнению с данными у крыс, у которых тканевых подсадов не производилось.

Таким образом, наши эксперименты с радиоактивным фосфором P^{32} позволили установить, что тканевые подсадки способствуют отграничению воспаления и ведут к более быстрому обратному их развитию. Этими особенностями подсадов следует объяснить стойкость полученного клинического эффекта.

Выводы

1. Тканевое лечение, один из отечественных методов патогенетической терапии гинекологических воспалительных заболеваний в острой и подострой стадиях, является достаточно эффективным, особенно при раннем применении.

2. Основные лечебные свойства тканевой терапии выражаются в следующем:

а) субъективно:

в улучшении общего состояния больных – повышается общий тонус организма, улучшается сон, появляется аппетит; в болеутоляющем действии: боли прекращаются в первые 2–3 суток у 53% первой группы (тканевое лечение), у 29,3% второй группы (тканевые подсадки, другие виды терапии); к концу лечения обезболивающий эффект наступил в первой группе у 86%, во второй группе у 76,66% больных;

б) объективно:

в рассасывании инфильтратов: оно начинает проявляться в первые 2–3 суток после тканевых подсадов; к концу лечения оно ясно выражено у 96% больных первой группы и у 94,67% больных второй группы; уменьшение воспалительных образований имеет выраженный характер, а в ряде случаев наблюдается полное исчезновение их;

нормализуется картина крови: снижается лейкоцитоз (в 83,33% в первой группе, в 80% во второй группе); повышается количество лимфоцитов (в 93,67% в первой группе, в 82% во второй группе) и моноцитов (в 89,67% в первой группе, в 84,67% во второй группе), замедляется РОЭ (в 65,3% в первой группе, в 52,6% во второй группе); изменения морфологии крови идут параллельно с ослаблением воспалительных явлений и с улучшением общего состояния больных;

в снижении температурной реакции: снижение температуры идет параллельно с уменьшением воспалительного процесса; только в отдельных клинических наблюдениях отмечается кратковременное повышение температуры после подсадов (в 12,33% в первой группе, в 8,67% – во второй группе) как проявление общей реакции организма.

3. Непосредственные результаты тканевой терапии острых и подострых форм гинекологических воспалительных заболеваний по своей эффективности (81,67% выздоровления и значительного улучшения в первой группе больных, 82% выздоровления и значительного улучшения во второй группе больных) превышают другие консервативные методы лечения этих заболеваний (58% выздоровления и значительного улучшения в контрольной группе больных).

4. Эффективность тканевой терапии более благоприятна при воспалении придатков матки и тазовой брюшины, чем при воспалении околоматочной клетчатки.

5. Применение тканевой терапии в чистом виде или в комбинации с другими методами лечения зависит от тяжести и длительности течения заболевания: в начальных стадиях поражения следует прибегать к тканевым подсадкам, без использования других методов; при повторяющихся обострениях и в тяжелых случаях лучшие результаты наблюдаются при комбинированной терапии – подсадка тканей на фоне лечения антибиотиками, переливаниями крови, физиотерапией и другими методами.

6. Лечение воспалительных мешетчатых опухолей придатков матки подсадками тканей способствует уменьшению воспалительных процессов вокруг них, отграничению их, уменьшают объем, делают их более доступными для последующего хирургического вмешательства.

7. Полученный эффект лечения отмечается значительной стойкостью. Рецидивы наблюдались у 13,49% больных первой группы и 16,67% второй группы. Дополнительное поликлиническое лечение потребовалось лишь у 29,3% больных первой группы и у 28,7% второй группы.

8. Тканевая терапия имеет известное значение в общем комплексе лечебно-профилактических мероприятий по борьбе с бесплодием. После подсадки консервированной автоклавированной плаценты беременность наступила у 18 женщин (первая группа – 11 женщин, вторая группа – 7 женщин).

9. Экспериментальные исследования с радиоактивным фосфором (P^{32}) позволили установить, что тканевые подсадки при экспериментальном воспалении способствуют уменьшению и отграничению воспалительных процессов, подтвердив этим самым наши клинические наблюдения о высокой эффективности тканевого лечения.

10. Метод подсадки консервированной автоклавированной плаценты, будучи простым по технике, доступным в любых условиях работы (стационар городской и сельской местности), не имеющий почти противопоказаний, должен быть широко внедрен в практику и занять достойное место среди других зарекомендовавших себя способов лечения гинекологических воспалительных заболеваний.

11. Введение консервированной автоклавированной плаценты через винтовой металлический шприц значительно облегчает и упрощает технику подсадки, сокращает рабочее время медицинского персонала, дает экономию в перевязочном материале, способствует широкому применению тканевого лечения не только в стационаре, но и в женских консультациях.

Г.П. МЕДВЕДИЦЫН

**К вопросу о роли нервной системы
в механизме действия тканевой
терапии при воспалительных
заболеваниях женской половой сферы**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Симферополь 1956

Кафедра акушерства и гинекологии Крымского государственного
медицинского института им. И.В. Сталина.

Защита диссертации состоялась 26.04.1955 в Крымском государ-
ственном медицинском институте им. И.В. Сталина.

Тканевая терапия, впервые предложенная В.П. Филатовым в 1933 году, нашла широкое применение в практической медицине различных специальностей.

Однако механизм действия этого лечения до настоящего времени остается мало изученным. Поэтому первоочередной задачей является изучение механизмов, при помощи которых осуществляется воздействие тканевых препаратов на организм. Это поможет выяснить, почему во многих случаях тканевая терапия не дает ожидаемых результатов, в других же приводит к хорошему эффекту.

В настоящее время имеется обширная литература, относящаяся к изучению действующих веществ в тканевых препаратах, и встречаются лишь отдельные работы о путях воздействия этих веществ на макроорганизм.

Так, В.П. Филатов и его последователи полагают, что действующим началом вводимых тканей являются образующиеся при консервации вещества (биостимуляторы), которые по химическому составу относятся к непредельным дикарбоновым кислотам и кислотам ароматического ряда. В.П. Филатов связывает эффективность тканевой терапии с усилением обменных и ферментативных процессов под влиянием указанных веществ.

Н.С. Харченко, И.Н. Туманов, Х.Х. Крюгер (H. Kriiger) и др. считают, что действующими агентами вводимых тканей являются вещества, заключенные в самой ткани (гормоны, ферменты, медиаторы и др.), повышающие иммунобиологические свойства организма.

Н.Ф. Гамалея придерживается того мнения, что в имплантированной ткани, в результате аутолиза, образуется гиалуроновая кислота, которая и оказывает терапевтическое действие.

Многие авторы отмечают благоприятное влияние тканевых препаратов на функции отдельных органов и систем. К.М. Романенко, Н.С. Бакшеев и Е.О. Рябушко наблюдали стимулирующее действие тканевой терапии на ретикуло-эндотелиальную систему. Л.И. Христин, П.Д. Тимофеевский, Ю.А. Ратнер и др. видели усиление регенеративных процессов в пораженных органах под влиянием имплантированной ткани.

Н.И. Краузе, Д.П. Собанев, Г.Ф. Скосогоренко и др. указывают на благоприятное влияние тканевой терапии на вегетативную нервную систему.

Особое место занимает выяснение роли и значения центральной нервной системы в механизме действия тканевой терапии.

В то же время в печати по вопросам о влиянии подсадки ткани на функцию центральной нервной системы имеются лишь отдельные разноречивые сообщения.

В работах Г.Н. Зилова и К.М. Кулланда, Е.О. Рябушко, Г.Г. Давыдовой и др. доказано влияние тканевых препаратов на функциональное

состояние центральной нервной системы на фоне нормальной ее деятельности и приводится обоснование тканевой терапии с позиции учения И. П. Павлова. Работ о влиянии тканевых препаратов на центральную нервную систему при нарушениях физиологического состояния высшей нервной деятельности мы не встречали.

Экспериментальные исследования механизма действия тканевой терапии, проводимые В. Н. Савицким (1955) на хладнокровных и теплокровных животных, свидетельствуют о нервнорефлекторном действии тканевых препаратов, причем нервнорефлекторный механизм является начальным и ведущим фактором, а этапы дальнейшего прямого действия на ткани, как это он указывает, еще недостаточно изучены.

Из изложенного вытекает, что до сих пор нет единого мнения о механизме действия тканевой терапии и высказывания отдельных авторов по этим вопросам носят нередко предположительный или обобщенный характер.

До тех пор, пока не будет всесторонне изучен характер воздействий тканевых препаратов на организм, применение подсадки ткани неизбежно останется эмпирическим, и наряду с положительными результатами лечения могут быть и неудачи, ведущие иногда к тяжелым осложнениям.

Вот почему в литературе до сих пор нет еще единого мнения в оценке эффективности тканевой терапии при воспалительных заболеваниях женской половой сферы. Одни авторы (М. А. Даниахий, Ф. Т. Викалюк, В. Ц. Нехаева и многие другие) считают тканевую терапию при указанных заболеваниях эффективной, другие (Д. Е. Шмундак, Н. С. Харченко, П. Е. Ровинская) – малоэффективной.

Неразрешенными вопросами в настоящее время следует считать механизм действия тканевых препаратов вообще и вопрос о роли нервной системы в механизме действия тканевой терапии в частности.

Мало изучены методы введения тканевых препаратов.

В гинекологической практике не разработаны точно показания и противопоказания к применению тканевой терапии, не изучены до конца вопросы дозировки, частоты введения и специфичности тканей и т. д.

Мы поставили перед собой задачу выяснить:

1. Некоторые вопросы механизма действия тканевой терапии, а именно: влияние плацентарной ткани (как ткани, наиболее часто применяемой для подсадов в гинекологической практике) на организм при различном состоянии центральной нервной системы (в эксперименте).

2. Влияние тканевой терапии на состояние нервной системы у больных при хронических воспалительных заболеваниях женских половых органов.

3. Изучить состояние физиологической системы соединительной ткани и некоторые сдвиги в картине крови, связанные с применением тканевой терапии.

4. Разработать методику подсадки ткани, по возможности упростив ее таким образом, чтобы можно было применять это лечение в амбулаторных условиях.

Для подсадки мы пользовались тканями плаценты, яичка, яичника, селезенки.

Ткань плаценты, взятая от здоровой женщины, консервировалась по способу В. П. Филатова, измельчалась в мясорубке и превращалась в кашицеобразную массу, которая затем автоклавировалась в течение часа при давлении 1,5 атмосфер.

Ткани других органов мы получали на бойне от здоровых, свежезабитых животных. Консервация и приготовление их производились по описанному выше способу.

Для введения ткани мы преимущественно пользовались модернизированным нами шприцем Брауна, в который вместо наконечника ввинчивались толстые иглы с острым срезом. В стерильных условиях шприц заполнялся хорошо перемешанной тканевой кашицей, которая вводилась в количестве двух-трех граммов под кожу после предварительной анестезии ее (и клетчатки) 0,25 %-ным раствором новокаина в области левого подреберья.

После введения ткани на место инъекций накладывалась повязка из стерильного марлевого шарика, закрепленного липким пластырем. Через 3–4 дня повязка снималась.

Подсадки ткани производились в амбулаторных условиях. После подсадки больные периодически через несколько дней являлись к врачу для контрольного обследования и наблюдения.

Нами проведено лечение и обследование 102 больных, страдавших хроническими воспалительными заболеваниями женской половой сферы. У этих больных изучались изменения в организме в различные сроки до, во время и после лечения. Особое внимание было уделено при этом состоянию нервной системы и ее реактивности в зависимости от тканевой терапии.

Для оценки состояния нервной системы нами применены общепринятые клинические методы исследования, как-то: определение характера дермографизма, функции потовых желез, состояния зон повышенной кожной чувствительности, изменения глазо-сердечного, эпигастрического и пилomotorного рефлексов и проч.

Глазо-сердечный рефлекс, определяемый по пульсу, до применения тканевой терапии был не у всех больных одинаково выраженным. Резко положительный рефлекс отмечен у 2 больных, отрицательный – у 31, извращенный – у 10 и положительный (нормальный) – у 59

человек. Следовательно, нарушение реакции со стороны пульса при вызывании рефлекса наблюдалось у 43 больных. После тканевой терапии положительный глазо-сердечный рефлекс наблюдался у 71 больной, резко положительный – у 5, отрицательный – у 23; извращенный – у 3. Всего после подсадки ткани наступило изменение глазо-сердечного рефлекса у 56 больных, из них в сторону нормализации – у 48. Лишь у 8 человек появились резко положительный и извращенный типы рефлекса. У большинства больных наблюдалась также нормализация глазо-сердечного рефлекса, определяемого и по изменениям артериального давления.

Нормализация глазо-сердечного рефлекса после применения тканевой терапии наступала наряду с улучшением общего состояния больных и рассасыванием продуктов воспалений. Характерно, что описанные изменения глазо-сердечного рефлекса наступали очень быстро после подсадки ткани. Уже через несколько часов после подсадки отмечено изменение рефлекса у 9 человек, на 2–3-й день – у 12, на 4–5-й день – у 15 и т. д. Эти изменения отличались постоянством и стойкостью.

При изучении изменений эпигастрического рефлекса до и после лечения больных подсадками тканей установлена такая же закономерность в нормализации реакции пульса и кровяного давления, как и при исследовании глазо-сердечного рефлекса.

На основании вышеизложенного следует подчеркнуть, что у многих наших больных до лечения отмечалось значительное нарушение функции вегетативной нервной системы, одним из проявлений которого была неправильная реакция пульса и кровяного давления на раздражение. После тканевой терапии у этих больных наступила нормализация указанных реакций.

Немаловажное значение в определении состояния нервной системы имеет потоотделительная функция. Отмечено, что у 37 больных до лечения она была нарушенной в сторону усиления. После подсадки ткани потоотделение нормализовалось у 36 больных. В том числе: на 1–2-й день – у 2 больных, на 3–7-й день – у 8, на 8-й день и позже – у 26 человек.

Подсадка ткани оказала также нормализующее влияние на реакцию волосяного рефлекса у 45 из 64 больных, у которых до лечения были выявлены различные нарушения его.

Повышенная чувствительность кожи в зонах Захарьина – Снегирева до лечения отмечена у 73 женщин. После применения тканевой терапии наступило полное восстановление нормальной чувствительности кожи в указанных зонах у 44 больных, значительное уменьшение гиперестезии – у 20, не наступило изменения ее у 6 человек, у 3 больных было увеличение гиперестезии. У 29 больных с нормальной

чувствительностью кожи изменений после подсадки ткани не было. Указанные изменения чувствительности кожи отмечались по мере рассасывания воспалительных процессов и улучшения общего состояния больных.

Менее характерные изменения до и после подсадки ткани наблюдались нами у больных со стороны местных сосудистых кожных реакций – белого и красного дермографизма.

Что касается рефлекторного дермографизма, то он после лечения изменялся в сторону нормализации. Из 44 больных с узкой (до 1 см) полосой дермографизма у 33 наступило расширение ее (до 3–6 см). У 17 человек продолжительность рефлекторного дермографизма до лечения была менее 30 секунд; у 15 из них после лечения продолжительность его увеличилась до 10 минут.

Все наши больные до лечения предъявляли те или иные жалобы, указывающие на функциональные расстройства нервной системы, которые после лечения у большинства женщин исчезали. Так, нормализация сна после применения тканевой терапии наступила у 45 человек (из 49), восстановление аппетита отмечено у 58 (из 60) женщин, повышение работоспособности, улучшение самочувствия и проч. наблюдались у 87 (из 92) человек и т. д.

При изучении физиологической системы соединительной ткани у гинекологических больных до и после лечения нами применена кожная проба с трипановой синью (по Кавецкому) у 93 женщин. Нормальный коэффициент этой пробы (от 15 до 19) был у 16 человек, повышенный (выше 19) – у 22 больных, низкий (ниже 15) – у 55 женщин. После лечения у 54 больных отмечалось приближение коэффициента кожной пробы с трипановой синью к нормальным цифрам, свыше 19 коэффициент остался у 10 и ниже 15 – у 29 больных.

Проведенные исследования крови показывают, что изменение различных составных частей ее (лейкоцитов, эритроцитов, РОЭ и др.), как правило, совпадает с терапевтическим эффектом, обусловленным тканевой терапией. У большинства больных улучшение общего состояния, нормализация овариально-менструальной функции, рассасывание воспалительных опухолей и инфильтратов происходили параллельно с нормализацией картины крови.

Наряду с благоприятным общим действием тканевой терапии на организм у большинства больных отмечаются также ликвидация местных воспалительных процессов и восстановление нарушенных функций половых органов. Так, полное рассасывание воспалительных инфильтратов и спаек после подсадки ткани наблюдалось у 56 больных, частичное – у 44, не было положительного эффекта только у 2 больных.

Нормализация менструального цикла наступила у 79 человек, страдавших до лечения различными расстройствами менструаль-

ной функции (меноррагией, дисменореей, гипоменореей, аменореей). В том числе у 15 человек (из 24), страдавших гипоменореей и аменореей, восстановились регулярные менструации; у 8 больных (из 8), предъявлявших жалобы до лечения на болезненные менструации, к концу лечения боли прекратились; у 53 женщин (из 61), страдавших меноррагиями, кровопотеря во время менструаций после лечения приблизилась к нормальным количествам.

У 8 женщин (из 29), страдавших длительным бесплодием, наступила беременность.

Отдаленные результаты лечения (в срок от 9 месяцев до 3 лет) изучены у 90 больных.

Результаты лечения подсадками тканей представлены в таблице.

Ближайшие и отдаленные результаты тканевой терапии

Диагноз	ближайшие				отдаленные		
	выздоровление	улучшение	без перемен	всего	выздоровление	улучшение	всего
Метроэндометрит	2	1	-	3	2	1	3
Периметрит	14	9	-	23	13	8	21
Сальпингоофорит	40	32	2	74	38	26	64
Параметрит	-	2	-	2	-	2	2
Итого	56	44	2	102	53	37	90

Из представленных данных следует, что тканевая терапия является эффективным методом лечения хронических воспалительных заболеваний женских половых органов, ведущим к рассасыванию инфильтратов, сращений и проч., обуславливая при этом нормализацию функции организма в целом и отдельных его органов, в том числе нервной, половой и других систем.

Как видно из изложенного, нами выявлено наличие ряда изменений, происходящих в нервной системе у наших больных. Однако характер этих изменений до и после лечения, а также влияние тканевой терапии на балансирование основных нервных процессов в коре головного мозга (возбуждение и торможение) у больных людей мы установить не могли.

В связи с этим нами выполнены экспериментальные исследования на 3 собаках по классическому методу условных рефлексов И. П. Павлова.

Работа проводилась на кафедре нормальной физиологии (зав. – доцент А. М. Волинский).

После образования у животных хронических фистул околоушных слюнных желез были выработаны отставленные и запаздывающие слюноотделительные рефлексy на звуковые и световой раздражители. На соответствующий звуковой раздражитель выработана дифференцировка. Условные и безусловные слюно-отделительные реакции регистрировались каплеточником системы Ганике – Купалова.

Образовавшиеся условные рефлексy были закреплены в определенном динамическом стереотипе. После этого животным производилась подкожно подсадка плацентарной ткани из расчета 0,05 г на 1 кг веса и изучалось ее влияние на состояние упроченных положительных и отрицательных условных рефлексов в течение длительного времени.

Опыты показали, что у собак с кличками Джульбарс, Джек, Жучок изменения условных рефлексов после подсадки ткани характеризовались:

1) увеличением латентного периода условной слюноотделительной реакции;

2) снижением величины условных рефлексов как на сильный, так и на слабый раздражитель;

3) уменьшением безусловной слюноотделительной реакции.

Все эти изменения наступали вскоре после подсадки ткани.

В дальнейшем у некоторых животных (Джек, Жучок); развивалось гипноидное состояние, при котором выявились уравнивательная и парадоксальная фазы.

Однако не у всех животных наблюдалось одинаковое проявление различных реакций после подсадки ткани. Так, например, у Жучка вместо усиления тормозной фазы в запаздывающем рефлексe эта фаза растормозилась, а возбудительная стала тормозной, т.е. произошла перестановка фаз в запаздывающем рефлексe.

Дифференцировочный (отрицательный) рефлекс стал положительным у Джульбарса и не изменялся у собак Джека и Жучка.

Характерно, что после подсадки ткани развивалось более выраженное торможение условных рефлексов у тех собак, у которых тормозные процессы были относительно слабее раздражительных (Джульбарс, Жучок), и, наоборот, менее выраженное усиление торможения появлялось у собаки с сильными тормозными процессами (Джек).

Стало очевидным, что исходное функциональное состояние центральной нервной системы подопытных животных определяет неодинаковое влияние в организме подсаженной ткани. Для детального изучения этого вопроса мы в последующем установили общепринятыми

в школе И. П. Павлова приемами типологические особенности нервной системы собак. Оказалось, что Джульбарс относился к сильному, неуравновешенному типу с преобладанием раздражительного процесса над тормозным; Джек – к сильному уравновешенному спокойному типу с преобладанием тормозного процесса над раздражительным; Жучок – к сильному уравновешенному подвижному типу с преобладанием раздражительного процесса над тормозным.

Наиболее значительное торможение после подсадки ткани наблюдалось у собак с сильным неуравновешенным и сильным уравновешенным подвижным типом нервной деятельности. Менее выраженное торможение отмечено у собаки с сильным уравновешенным спокойным типом высшей нервной деятельности.

Продолжительность торможения у разных собак была также различной – от 21 до 85 дней.

Таким образом, было установлено, что различный эффект под влиянием трансплантата ткани зависит от функционального состояния центральной нервной системы.

Учитывая, что у большинства больных женщин с воспалительными заболеваниями женской половой сферы имелись те или другие отклонения в функции центральной нервной системы, представилось важным выяснить действие имплантата ткани в эксперименте на животных после срыва у них высшей нервной деятельности.

Для этой цели мы путем «сшибки» основных нервных процессов в коре головного мозга и перенапряжением возбуждательных и тормозных процессов развили у животных экспериментальный невроз. На этом фоне состояния центральной нервной системы подсадка ткани сравнительно быстро нормализовала процессы, возбуждения и торможения в коре головного мозга.

Таким образом, экспериментальные исследования показали, что в основе действия подсадки ткани лежит, как видно, рефлекторно-гуморальное воздействие на нервные клетки центральной нервной системы, в которых восстанавливаются раздражимость, возбудимость и подвижность основных нервных процессов.

Для выяснения вопроса о специфичности действия плацентарной ткани на центральную нервную систему нами были поставлены контрольные опыты с белой глиной на Жучке. Перед подсадкой белая глина разбавлялась дистиллированной водой до кашицеобразной массы (соответственно плацентарной ткани) и автоклавировалась в течение 1 часа при 1,5 атмосферы. Через 2 часа после введения белой глины у собаки наблюдалось резкое повышение величины условной слюнной реакции и особенно на сильный раздражитель. В течение следующих двух недель отмечалось все больше усиление раздражительного процесса и значительное уменьшение силы торможения, что харак-

теризуется увеличением условной слюнной реакции на положительный сигнал, укорочением латентного периода рефлексов, появлением условной слюнной реакции на отрицательный (тормозной) рефлекс. К концу второй недели условная слюнная реакция на сильный раздражитель в запаздывающих рефlekсах стереотипа увеличилась в 4–6 раз по сравнению с исходными данными.

Через 28 дней белая глина полностью рассасывалась, но и после этого характер динамического стереотипа животного не изменился, и по-прежнему величина условных рефлексов была высокой.

Восстановление динамического стереотипа наступило у Жучка только к 50-му дню после подсадки белой глины.

Таким образом, проведенные контрольные опыты показали, что неорганическое вещество (белая глина), введенное под кожу животного, не только не вызывает сколько-нибудь заметного торможения, а, наоборот, воздействует на высшую нервную деятельность резко раздражающим образом.

Исходя из вышеописанных фактов и теоретических положений И. П. Павлова, нужно признать, что тормозное состояние коры головного мозга, развивающееся в результате действия имплантированной ткани, представляет собой неспецифическую реакцию организма на введенный животному раздражитель и может классифицироваться как запредельное охранительно-целebное торможение. Такое действие тканевой терапии, обуславливающее охранительно-целebное торможение, особенно наглядно выявилось у двух собак при наличии у них патологических состояний нервной системы (невроза), вызванных в эксперименте срывом высшей нервной деятельности. Под влиянием тканевой терапии у этих животных очень быстро наступает нормализация функции нервной системы. Факт нормализующего влияния тканевой терапии на функцию центральной нервной системы при патологических состояниях ее в эксперименте нами установлен впервые.

На основании полученных нами результатов клинического и экспериментального исследования, а также литературных данных (учения И. П. Павлова и его учеников) мы построили для себя следующую рабочую гипотезу механизма действия тканевой терапии.

Развитие патологического процесса в женских гениталиях зависит не только от внедрившихся микроорганизмов, но и от состояния целостного организма. Из внутренних половых органов, которые богато снабжены различными интерорецепторами – термо-, баро- и хеморецепторами (В. М. Лотис, К. Х. Кокчеев и Ф. А. Сыроватко, С. Н. Гамбашидзе, Э. Ш. Айрапетьянц и др.), при патологических состояниях их поступают необычные потоки импульсов в центральную нервную систему. Можно допустить, что потоки непрерывных импульсов вы-

зывают определенные функциональные изменения в различных отделах центральной нервной системы (К. М. Быков, А. П. Николаев, Г. М. Шполянский и др.). При наличии длительной и сильной импульсации, что может быть, например, при хронических воспалениях, в коре головного мозга создаются застойные очаги возбуждения, которые нарушают нормальное соотношение процессов раздражения и торможения. В свою очередь, все это ведет к нарушению функции нижележащих отделов нервной системы (в том числе и вегетативной), а также различных органов и систем, целостного организма (М. А. Петров-Маслаков, И. Ф. Панцевич).

Подсадка ткани, оказывая в этих случаях слабое, но длительное раздражающее действие через рецепторный аппарат кожи, подкожной клетчатки, ангиорецепторы, а также гуморально, обуславливает при этом в коре головного мозга усиление тормозных процессов, которые можно характеризовать как охранительное торможение. В результате этого в коре и подкорке головного мозга восстанавливается нарушенное соотношение процессов возбуждения и торможения, что оказывает благотворное влияние на функциональное состояние нижележащих отделов нервной системы, а также на деятельность иннервируемых ими органов и систем организма. Одновременно с этим наступает очень быстрая реактивная перестройка нейрогенных процессов в организме, что ведет в конечном итоге к усилению обменных, иммунобиологических процессов, рассасыванию воспалительных инфильтратов, улучшению общего состояния больных и выздоровлению.

Выводы

1. Тканевая терапия является эффективным методом лечения больных, страдающих хроническими воспалительными заболеваниями женских половых органов, обуславливая при этом рассасывание инфильтратов и спаек, нормализацию различных функций организма, прекращение болей и улучшение общего состояния больных и проч.

2. Лечение подсадками ткани обуславливает нормализацию овариально-менструальной функции при наличии различных нарушений ее, связанных с воспалительными процессами в гениталиях.

3. Тканевая терапия ведет также к положительным сдвигам со стороны картины крови и физиологической системы соединительной ткани. Коэффициент кожной пробы с трипановой синью увеличивается после имплантации ткани у тех больных, у которых он был ниже 15, и, наоборот, уменьшается там, где он был высоким.

4. Подсадки плацентарной ткани оказывают также благотворное влияние на нервную систему, нормализуя при этом сосудистые реакции и рефлексы, в том числе пиломоторный, глазо-сердечный, эпигастрический, а также потоотделение и чувствительность кожи.

5. Нормализация функций нервной системы происходит наряду с рассасыванием воспалительных инфильтратов и улучшением общего состояния больных.

6. Подсадка плацентарной ткани вызывала у собак в коре головного мозга на фоне нормальной функции высшей нервной деятельности усиление тормозных процессов (уменьшение условной и безусловной слюнной реакции, удлинение латентного периода условных рефлексов и др.), которые можно отнести к охранительному торможению.

7. Сила и продолжительность возникшего торможения в коре головного мозга после подсадки ткани зависят от типологических особенностей высшей нервной деятельности животного.

8. У животных сильного неуравновешенного и сильного уравновешенного живого типов нервной системы, с некоторым превалированием процессов раздражения над процессами торможения, тормозная реакция условных и безусловных рефлексов после подсадки ткани наблюдалась в значительно большей степени, чем у животного сильного уравновешенного спокойного типа нервной системы с небольшим преобладанием процессов торможения над процессами раздражения.

9. У животных, находившихся в состоянии срыва высшей нервной деятельности, подсадка плацентарной ткани оказывала положительный эффект, обусловив нормализацию соотношений процессов торможения и раздражения в коре головного мозга.

10. У животных с различными типологическими особенностями нервной системы нормализация процессов торможения и раздражения в коре головного мозга после срыва высшей нервной деятельности протекает по-разному:

а) у собаки сильного неуравновешенного типа, при наличии у нее срыва в сторону усиления процессов раздражения, после введения плацентарной ткани наступает уменьшение величины условной слюноотделительной реакции, увеличение латентного периода и нормализация других показателей динамического стереотипа;

б) у собаки сильного уравновешенного (спокойного) типа со срывом в сторону усиления тормозных реакций после подсадки плацентарной ткани наблюдается уменьшение периода запаздывания условной слюнной реакции, возрастание величины условных рефлексов, прекращение фазовых изменений и полное восстановление динамического стереотипа.

11. Белая глина (контроль), введенная под кожу животного в тех же количествах и при таких же условиях, как и плацентарная ткань, вы-

зывает в коре головного мозга собак резкое повышение процессов раздражения, которые продолжают еще длительное время после рассасывания глины.

12. Подкожное введение препарата ткани посредством шприца вполне себя оправдало: оно легко выполнимо, не травмирует психику больных, дает меньший процент осложнений, может выполняться в амбулаторных условиях.

В. Н. САВИЦКИЙ

**Тканевая терапия
заболеваний женской половой сферы**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Киев 1955

Диссертация выполнена на кафедре акушерства и гинекологии Киевского медицинского института им. А.А. Богомольца и на кафедре патологической физиологии Киевского ветеринарного института.

Официальные оппоненты:

Н.В. Медведева, член-корреспондент Академии наук УССР, профессор, доктор медицинских наук

Ю.Ю. Вороной, профессор, доктор медицинских наук

В.Н. Хмелевский, профессор, доктор медицинских наук

Защита состоялась в 1955 г.

Литературный обзор

Тканевая терапия в широком значении этого слова, т.е. в смысле использования различных тканей животного и растительного происхождения с лечебной целью, истоками своими теряется в глубине веков.

В литературе имеются указания, что еще египтяне применяли для лечения больных ткань мозга, печени и кровь различных животных. Гиппократ предлагал лечить раны отваром мышей и лягушек в вине.

Подобные предложения эмпирического порядка в различных вариациях встречаются также у Галена, Цельзия, Авиценны и Секста Эмпирика.

Научное же обоснование тканевой терапии дано было гораздо позже, в XIX веке Н. И. Пироговым (1840 г.), который в работе о тенотомии ахиллова сухожилия впервые отметил, что разрушенные травмой ткани вносят и активные факторы регенерации.

Это утверждение явилось впоследствии основанием для целого ряда биологических исследований и клинических наблюдений, составляющих 1-ю группу научного материала по тканевой терапии. К этой группе мы относим работы: Н. И. Пирогова, А. Бира, С. С. Гирголова, А. В. Румянцева, М. П. Тушнова, А. П. Крымова, Д. П. Думбадзе и др.

2-ю группу составляют исследования и клинические наблюдения над действием, главным образом, эмбриональных тканей (работы Карно, Карреля, Накамура, Б. Д. Морозова и А. Р. Стригановой, А. Г. Елецкого и К. М. Климова, М. Ю. Лорина-Эпштейна, П. М. Буйко, Д. И. Гольдберга и др.).

К 3-й группе относятся исследования и клинические наблюдения над действием консервированных тканей (работы В. П. Филатова и др. авторов, предложения которых фактически не выходят за пределы концепции В. П. Филатова: работы Н. С. Харченко, Д. П. Сабанеева, Г. Е. Румянцева).

4-ю группу составляют клинические наблюдения над действием продуктов тканей, обработанных химическими веществами (работы Н. И. Краузе и его последователей).

Анализ материалов по применению тканевой терапии при различных заболеваниях показывает, что в области гинекологии метод этот распространен сравнительно мало.

В литературе имеется только несколько работ с небольшим числом наблюдений по применению его главным образом при воспалительных заболеваниях женской половой сферы: работы В. И. Нехаевой, Л. С. Державиной, Д. Д. Смирнова, П. Е. Ровинской, М. А. Даниахий, Г. Л. Дозорцевой и Л. И. Машкелейсон.

На основании этих материалов трудно сделать какое-либо заключение уже потому, что как методы применяемой тканевой терапии, так и используемая для этого ткань были весьма различны.

Учитывая работы Н. И. Пирогова, С. С. Гирголава, М. П. Тушнова, Д. И. Гольдберга, В. П. Филатова, М. П. Буйко, Н. С. Харченко, мы можем констатировать, что метод тканевой терапии в широком значении этого слова является детищем русской науки, который, пройдя путь клинических наблюдений и экспериментального изучения от великого Н. И. Пирогова до Героя Социалистического Труда академика В. П. Филатова, нашел исключительно благоприятные условия для своего развития в эпоху социализма.

Метод этот завоевал себе всеобщее признание в грозные дни испытаний, перенесенных нашей великой Родиной в дни Великой Отечественной войны, и получил широкое распространение не только у нас, но и далеко за пределами нашей Родины.

Изучение проблемы тканевой терапии показывает, что в настоящее время имеются разногласия по ряду принципиальных вопросов: о биологической ценности тканей, используемых для тканевой терапии, о консервации ткани, о действующих веществах тканевых препаратов, о специфичности их действия и о механизме действия тканевой терапии.

По вопросу о биологической ценности различных тканей, применяемых с лечебной целью, в литературе имеются упомянутые нами выше работы Карно, Б. Д. Морозова и А. Р. Стригановой, Никамура, экспериментально доказывающие, что наибольшей биологической активностью обладают эмбриональные ткани, а также работы Карреля о том, что эмбриональный сок, по сравнению с экстрактами других тканей, резко усиливает рост и размножение тканей вне организма. Об этом свидетельствуют также и указанные нами вначале клинико-экспериментальные работы А. Г. Елецкого, К. М. Климова, М. О. Лорин-Эпштейна и Д. И. Гольдберга.

В отношении же плацентарной ткани, которую многие применяют для подсадок, данных о ее биологической активности нет; Г. Е. Румянцев даже полагает, что плацентарная ткань как ткань «отжившего» органа для тканевой терапии непригодна.

Что касается биологической активности других (неэмбриональных) тканей, то вопрос этот почти совершенно не разработан в науке: имеются только отдельные клинические наблюдения и одна экспериментальная работа Л. П. Березнеговской и З. И. Чесноковой (1936 г.).

Дискутабельным является также и вопрос о консервации ткани, на необходимости которой настаивает акад. В. П. Филатов. Авторы, пользующиеся свежими тканями (А. П. Крымов и Д. И. Думбадзе), а также химически обработанными тканями (Н. И. Краузе и его последователи), этой точки зрения не разделяют.

Большие разногласия существуют и в отношении действующих веществ тканевых препаратов и о специфичности их действия.

Одни придерживаются того мнения, что элементы ткани в процессе деградации ее являются главными действующими веществами. К таковым могут быть отнесены: продукты распада без дифференциации этих продуктов (Н. И. Пирогов, С. С. Гирголав, М. П. Тушнов, Г. Ф. Скосогоренко, Н. И. Краузе), глутатион, содержащийся в тканях (Б. Д. Морозов и П. М. Буйко), особые митогенетические и кариогенетические вещества, освобождающиеся при разрушении ткани (Е. А. Сельков и А. А. Васильев); гиалуроновая кислота, образующаяся в результате автолиза ткани (Н. Ф. Гамалея).

Другие считают, что действующими агентами являются вещества, присущие самой ткани (в частности, эмбриональной): цитопоэтические вещества (Карно), треоны (Каррель и Гольдберг), десмоны (Фишер), гормоны, ферменты, медиаторы (Н. С. Харченко, Г. Е. Румянцев).

Третьи (акад. В. П. Филатов и его последователи) полагают, что действующие вещества (биостимуляторы) образуются в процессе тех неблагоприятных условий, в которые попадает ткань; вещества эти, по исследованиям А. В. Благовещенского, относятся к дикарбоновым кислотам, т.е. тем ненасыщенным кислотам типа фумаровой, коричной и паракумаровой, которые могут образоваться при дезаминировании и дальнейшем превращении аминокислот.

В отношении специфического действия тканей, применяемых с лечебной целью, большинство придерживаются той точки зрения, что свежая ткань оказывает специфическое действие, ткань же, подвергаемая химической или физической обработке, в значительной мере теряет свой естественный биологический потенциал и свою специфику.

Биогенные стимуляторы, по мнению В. П. Филатова, ни видовой, ни гистологической специфичностью вообще не обладают.

Мнение о том, что ткани, подвергаемые той или другой обработке, специфичностью не обладают, разделяют не все авторы. М. П. Тушнов, например, считает, что лизаты оказывают специфическое действие. Этой же точки зрения придерживается и Г. Е. Румянцев в отношении не только свежих, но даже и консервированных по В. П. Филатову тканей.

Определенный интерес представляют исследования Н. Б. Медведевой, установившей факт образования в процессе полного или частичного метаболизма ткани аутокатализаторов, обладающих большой устойчивостью и специфически действующих на обмен веществ того или другого органа, Я. Г. Ужанского, доказавшего, что продукты распада эритроцитов специфически действуют на костный мозг, стимулируя эритропоэз, а также работы Н. Ф. Солодюк, Ю. Ю. Вороного, Н. П. Чухниной и А. И. Улович, получивших в эксперименте специфическое действие консервированных тканей.

По вопросу о механизме действия тканевых препаратов в литературе имеются материалы о том, что тканевые препараты могут оказывать местное или общее действие.

Местное действие заключается в том, что 1) разрушенные ткани действуют на регенеративную способность ткани (С. С. Гирголав), 2) что продукты протеолиза стимулируют регенеративные процессы, улучшая одновременно питание грануляционной ткани (Н. И. Краузе), 3) что стимуляторы эмбриональных тканей активизируют процессы обмена в ране и этим повышают способность клеток к делению, а также определяют, в результате ферментолиза, образование легко усвояемых клетками регенерирующих тканей нутритивных веществ и соединений (с характером раневых гормонов) (Д. И. Гольдберг).

В отношении общего действия имеются данные, свидетельствующие о действии тканевых препаратов 1) на отдельные органы и ткани (М. П. Тушнов и Г. Е. Румянцев), 2) на отдельные системы организма: вегетативную и, в частности, симпатическую нервную систему (Г. Ф. Скогоренко и Н. И. Краузе, Д. П. Сабанеев), на вегетативно-нервную и ретикуло-эндокринную системы (Н. С. Харченко) и 3) на весь организм в целом (В. П. Филатов). «Этим, – говорит В. П. Филатов, – и объясняется ширина диапазона действия их на организм».

В. П. Филатов полагает, что тканевая терапия активизирует жизненные процессы, усиливает обмен веществ в организме, тем самым повышая его физиологические функции.

Таким образом, единого мнения о механизме действия тканевой терапии нет; высказывания отдельных авторов часто носят предположительный характер и в большинстве случаев не подкреплены экспериментом, не говоря уже о том, что высказывания о местном действии тканевых препаратов или же о действии их на отдельные органы и ткани оставляют в тени роль и значение центральной нервной системы.

Из изложенного видно, что по ряду принципиально важных в проблеме тканевой терапии вопросов нет единого установленного в науке мнения. Вопросы эти требуют дальнейшего углубленного исследования и изучения.

Собственные исследования и клинические наблюдения

Экспериментальные исследования

Исходя из изложенных выше в литературном обзоре данных о том, что ряд вопросов в проблеме тканевой терапии являются «вопросами неразрешенными и дискуссионными» мы решили некоторые из них, имеющие принципиальное значение, подвергнуть экспериментальному исследованию.

В связи с практическим применением метода тканевой терапии при заболеваниях женской половой сферы мы считали нужным остановиться на изучении следующих вопросов:

1 – о консервации ткани;

2 – о степени активности различных тканей человека и животных, применяемых с лечебной целью;

3 – о механизме действия тканевой терапии.

С этой целью нами было проведено 1824 исследования: 29 исследований на целостном организме животного, 139 исследований на изолированных органах животных, 532 – на хлебных и дрожжевых грибах, 1104 исследования на грибах *Saccharomycodes Ludwigii* и 20 патогистологических исследований.

Опыты, в зависимости от целевой направленности их, можно разделить на 5 групп: 1-я группа – опыты по изучению действия консервации на биологическую активность ткани; 2-я группа – опыты по изучению степени биологической активности экстрактов различных тканей человека и животных; 3-я группа – опыты по изучению активных биологических веществ, присущих плацентарной ткани человека; 4-я группа – опыты по изучению механизма действия тканевых препаратов; 5-я группа – опыты по определению наиболее активной концентрации экстракта плацентарной ткани, изготовленного по В. П. Филатову.

1. Опыты по изучению влияния консервации на биологическую активность ткани

Исследованию подверглись: экстракт свежей, высушенной в термостате и по методу Н. С. Харченко (фабричный препарат), а также консервированной по В. П. Филатову плацентарной ткани.

При изучении биологической активности различных тканей пользовались: 1) тестом интенсивности брожения (подъемной силы) хлебных дрожжевых грибов, 2) тестом интенсивности роста грибка *Saccharomycodes Ludwigii*.

Этими двумя тестами мы воспользовались потому, что дрожжевая клетка – это весьма удобный объект для исследования; то обстоятельство, что она одновременно является и клеткой и организмом, выгодно отличает ее среди других объектов исследования.

«Крупная, морфологически достаточно сложная дрожжевая клетка, – говорит С. Я. Залкинд, – является самостоятельно живущим организмом, непосредственно подвергающимся разнообразным воздействиям факторов среды и отчетливо реагирующим на эти воздействия. Целый ряд общебиологических вопросов, ответы на которые в условиях целого организма осложнены и затемнены существованием предшествующих, интегрирующих и регулирующих систем, может быть разрешен при работе с клеткой – организмом наиболее просто и однозначно».

Для определения интенсивности брожения хлебных дрожжевых грибов нами, по указанию члена-корреспондента Академии наук УССР Ф. Ф. Мацкова, был сконструирован специальный аппарат, состоящий из 2 полых сосудов емкостью 25 мл каждый, соединенных друг с другом при помощи резиновой трубки; в один из сосудов наливают 20 мл испытуемой жидкости (дрожжевая вода + глюкоза + испытуемая жидкость), во второй же сосуд, через стеклянную пробку которого проходит трубочка длиной 30 см и диаметром 0,3 см, набивают 20 мл воды, подкрашенной фуксином или синькой. Принцип действия: углекислота, образующаяся в сосуде с испытуемой жидкостью, поступает в другой сосуд, вытесняя по трубочке подкрашенную жидкость. Высота, на которую поднимается жидкость, определяется по делениям, имеющимся на трубке. Результат наблюдения отмечается каждые 5 мин, конечный результат определяют через 20–30 мин от начала брожения. Сопоставление с данными, полученными в контрольном аппарате, заполненном только смесью глюкозы и дрожжей, указывает на степень активности испытуемого препарата.

Для определения действия тканевых препаратов на интенсивность роста дрожжевых грибов мы пользовались грибами *Saccharomycodes Ludwigii*, культуру которых сеяли в синтетическую среду Боаса (1 каплю взвеси культуры на 20 мл среды Боаса), добавляли туда дрожжевую воду (в количестве 1 мл на 10 мл среды Боаса), и тканевой экстракт (в количестве 1 мл на 10 мл среды Боаса).

Колбу ставили в термостат на 48–72 часа при температуре 26–32°C, а через 48–72 часа производили подсчет дрожжевых клеток при помощи счетной камеры Горяева или Тома – Цейса. Контролем служил такой же посев, но без прибавления тканевого экстракта. Сопоставление числа дрожжевых клеток в жидкости с испытуемым веществом и числа клеток в контроле дают ясное представление о действии испытуемого вещества на интенсивность роста дрожжевых клеток.

Результаты опытов показали, что как свежая, так и консервированная ткань (по сравнению с контрольным исследованием) безусловно стимулирует брожение и рост дрожжевых грибов, но интенсивность стимуляции неодинакова.

Сравнение, например, интенсивности роста грибка *Saccharomycodes Ludwigii*, которая наступает в связи с действием на грибок экстрактов свежей и консервированной плацентарной ткани (путем сопоставления средних процентных показателей роста грибка), говорит о том, что процентный показатель свежей плацентарной ткани только на 27,7 ед. превышает показатель контрольного исследования, показатель же интенсивности роста грибка под влиянием экстракта консервированной плацентарной ткани превышает то же контрольное исследование на 79,7 ед.

Анализ результатов исследования различных способов консервации свидетельствует о том, что степень активности ткани безусловно зависит от способа консервации ткани, ибо из сопоставления средних процентных показателей интенсивности брожения и роста дрожжевых грибков видно, что обработка ткани по В. П. Филатову дает в смысле повышения активности наилучшие результаты, в меньшей степени повышает активность ткани обработка ее по способу Н. С. Харченко, и самые минимальные результаты в смысле повышения активности получены нами при высушивании ткани в термостате.

Мы полагаем, что на активность ткани главным образом влияют интенсивность обработки ее и температурный режим, при котором эта обработка происходит. Высушивание ткани благодаря быстрой потере воды оказывает отрицательное влияние на ткань в смысле выработки веществ, определяющих ее биологическую активность.

Третьим исследованием, которое было произведено с целью изучения неблагоприятных условий на ткань, было установление зависимости между продолжительностью консервации и биологической активностью ткани.

Анализ патогистологического исследования препаратов плацентарной ткани, консервированной по В. П. Филатову, по дням консервации говорит о том, что до 10-го дня консервации ткань плаценты вполне сохраняет свои структурные особенности, с 10-го же дня строма ворсинок теряет свою дифференциацию и в ней наступают постепенно некробиотические изменения.

Исследование же биологической активности экстракта плацентарной ткани, консервированной по В. П. Филатову, дает несколько иную картину: средний процентный показатель интенсивности роста грибка *Saccharomycodes Ludwigii* в процессе консервации ежедневно увеличивается, достигая наивысшей цифры на 6-й день консервации; начиная с 7-го дня показатель интенсивности роста грибка начинает уменьшаться, почти доходя до исходной цифры на 10–12-й день консервации.

2. Опыты по изучению биологической активности различных тканей человека и животных

Исследованиям подверглись экстракты печени, почки, сердца, скелетной мышцы, яичника, легкого, селезенки, мозга и вымени крупного рогатого скота, а также экстракты мышечной ткани матки, миомы, яичника, тканей 3-месячного эмбриона и ткань хориона человека.

Изготовление испытуемых экстрактов производилось по методике В. П. Филатова, испытание проведено на тех же тестах.

Результаты опытов дают нам право утверждать, что различные ткани как человека, так и животных обладают не одинаковой биологической активностью. Например, экстракт миоматозной ткани матки человека только в незначительной степени усиливает рост грибка, экстракт же мышц матки оказывает более сильное влияние, и, наконец, экстракт яичника по сравнению с экстрактами миоматозной ткани, ткани матки и мышц матки оказывает самое сильное влияние. Например, средний процентный показатель интенсивности роста грибка под влиянием экстрактов миоматозной ткани матки только на 9,3 ед. превышает тот же показатель контрольного исследования, экстракт же мышц матки превышает контрольный показатель на 29,8 ед. и экстракт яичника выше контрольного показателя уже на 48,1 ед.

Имеется также разница в показателях биологической активности ткани хориона, эмбриона и плаценты, но эта разница весьма несущественна.

На основании наших опытов мы можем констатировать, что среди животных тканей ткани печени, селезенки и вымени обладают наибольшей биологической активностью, яичника же, легкого и почек занимают промежуточное место.

3. Опыты по изучению активных биологических веществ, присущих плацентарной ткани человека

Вопрос об изучении биологических веществ, присущих плацентарной ткани человека, был подвергнут нами изучению связи с имеющимися в литературе данными о наличии в плаценте биологически активных веществ типа медиаторов.

Считая, что тканевая терапия только тогда может быть наиболее эффективной, когда помимо биогенных стимуляторов, образующихся в ткани, будут использованы и все ее другие активные вещества в их естественном виде, мы решили произвести исследование наличия этих веществ как в свежей, так и в концентрированной по В. П. Филатову плацентарной ткани.

Испытание экстрактов из свежей и консервированной по В. П. Филатову плацентарной ткани произведено было на следующих тест-объектах: сердце лягушки, мышце пиявки, изолированной кишке, изолированном ухе кролика.

С целью сохранения ацетилхолина в свежей плацентарной ткани кусочки ткани, взятой от только что родившейся плаценты, погружа-

лись на 2–3 мин в раствор физостигмина (1,0 физостигмина 1:1000 на 100 мл раствора Рингера).

Результаты опытов. Из 54 исследований в 22 случаях (40,7%) получен явно симпатический эффект, в 28 случаях (51,9%) – парасимпатический и в 2 случаях (3,7%) – смешанный. В 2 же случаях (3,7%) эффекта не было.

Плацентарный экстракт в разведении 1:5 и 1:10 давал сразу же после применения его явно сосудосуживающий эффект на изолированном ухе кролика.

Результаты исследования экстракта консервированной плацентарной ткани: в 33 случаях получен парасимпатический эффект, в 16 случаях эффекта не было, в 1 случае эффект был смешанным, симпатического эффекта не было.

Факт наличия в плаценте высокоактивных веществ типа медиаторов, а также (как это установлено в науке) гормонов, витаминов, ферментов и антител дает нам право высказать утверждение, что плацентарная ткань в свежем и даже, как об этом свидетельствуют наши исследования, в консервированном виде обладает значительно большим биологическим активным потенциалом, чем ряд других тканей, используемых для целей терапии.

4. Опыты по изучению механизма действия тканевой терапии

Для выяснения механизма действия тканевой терапии произведен был эксперимент с использованием методики В.П. Филатова – М.Б. Вургафт, В.И. Черниговского и А.П. Ярошевского и методики Е.В. Колпакова – Ю.Г. Кучеренко.

Методика В.П. Филатова – М.Б. Вургафт, предложенная авторами с целью изучения дезинтоксикационных свойств тканевых препаратов, применена была нами в следующем виде: под кожу лягушки ежедневно или через день вводили автоклавированный экстракт консервированной плацентарной ткани (1:10) в дозе 0,2–0,3 (10 инъекций), контрольным лягушкам в такой же дозе вводили физиологический раствор. После этого подопытным и контрольным лягушкам вводили стрихнин (0,5–1,5 мг на 1 кг веса). Под влиянием стрихнина у лягушки повышается тонус и усиливаются рефлексy, пальцы задних конечностей выпрямляются, перепонки между ними напрягаются, на дотрагивание лягушка отвечает энергичным движением, сотрясение вызывает сильное вздрагивание; затем у животного при дотрагивании и стуке наступают судороги и при более сильном действии стрихнина наступает тетанус.

Всего было проведено 11 опытов на 104 лягушках. Результаты следующие: при введении 0,6 мг на 1 кг веса остались в стадии возбуждения 64,81% лягушек (в контроле 25,9%), наступили судороги у 24,08% (в контроле – 42,6%), наступил тетанус в 11,11% (в контро-

ле – 31,5%). При введении дозы 1,5 мг на 1 кг веса остались в стадии возбуждения 4,4% лягушек (в контроле 0%), наступили судороги в 34,7% (в контроле 8,7%), наступил тетанус в 60,9% (в контроле 91,3%).

Методика В.Н. Черниговского и А.П. Ярошевского заключается в изоляции сосудистого пучка (перерезка бедренной артерии и вены животного) с последующей перфузией периферического отрезка жидкостью Тироде через канюлю, введенную в сосуд. При этом мышцы бедра и кость в верхней части ампутируют, оставляя неповрежденными только седалищный и бедренный нервы.

Испытание вещества, вводимого в периферический отрезок конечности, производится путем изучения изменения дыхания и кровяного давления на вводимое вещество; с этой целью в трахею и общую сонную артерию вводят канюли, соединяя их с регистрирующим прибором и манометром.

Мы вводили через 30–40 минут после окончания препаровки под кожу ампутированной конечности экстракт плацентарной ткани, обработанный по В.П. Филатову, в концентрации 1:10 и 1:1 в количестве 3 мл.

Методика Е.В. Колпакова – Ю.Г. Кучеренко: резекция нервных стволов бедренного и седалищного нерва на протяжении 3 см и смазывание артериальных и венозных стволов карболовым раствором (производится под обезболиванием 0,5% раствором новокаина).

По истечении 3 недель в денервированную конечность вводится испытуемое вещество с последующей регистрацией изменения дыхания и кровяного давления на ленте кимографа.

Мы подвергали испытанию раствор консервированной по В.П. Филатову плацентарной ткани в концентрации 1:10 и 1:1, вводя его под кожу денервированной конечности в количестве 3 мл.

Результаты опытов: введение в конечность с изолированной сосудистой системой плацентарного экстракта (1:1) в количестве 3 мл вызывает, как правило, увеличение в 2–3 раза глубины дыхания и учащение ритма его, а также едва заметное и скоро проходящее увеличение кровяного давления; введение же экстракта в той же концентрации и в той же дозе в денервированную конечность не оказывает никакого влияния ни на дыхание, ни на кровяное давление животного.

Результаты приведенных опытов на холоднокровных животных дают право высказать мнение о том, что введение тканевого экстракта в значительной мере снижает действие стрихнина. Поскольку стрихнин является ядом центральной нервной системы, можно думать, что эффект действия зависит от тонизирующего влияния, оказываемого экстрактом на нервную систему, вследствие чего повышаются реактивные возможности организма.

Опыт на теплокровных животных также убеждает нас в том, что тканевые препараты действуют именно на центральную нервную систему, ибо введение тканевого препарата в конечность с изолированной сосудистой системой вызывает определенную реакцию со стороны центральной нервной системы, в конечность же денервированную никакой реакции не дает.

Отсюда следует, что тканевые препараты прежде всего действуют на нервную систему и путь этого действия нервно-рефлекторный.

5. Опыты по определению наиболее активной концентрации экстракта, применяемого с лечебной целью

Для изучения силы действия различных доз водного экстракта был произведен посев чистой культуры грибка *Saccharomyces Ludwigii* в среду Боаса с дрожжевой водой. В среду, разлитую по пробиркам (по 10 мл в каждую), прибавлен был в различных дозах экстракт плацентарной ткани в разведении 1:10, пробирки на 3 суток поставлены в термостат и через 3 суток произведен подсчет роста грибков. Испытаны были следующие дозы тканевого экстракта: 0,5 мл, 1 мл, 3 мл, 5 мл, 6–10 мл.

Результаты. Наилучший рост грибка был обнаружен в пробирке с добавлением экстракта в количестве 1 мл. Прибавление же экстракта в большем количестве во всех случаях оказывало на рост грибка более слабое (в смысле стимуляции) действие.

Клинические наблюдения

Клиническому лечению и наблюдению подверглось 482 чел. больных; из них страдавших воспалительными заболеваниями половой сферы 441 чел., и заболеваниями, связанными с нарушением функции половых желез, 41 чел.

Способ применения: стерильный экстракт плацентарной ткани, изготовленный по В. П. Филатову, в концентрации 1:10 применен был: 1) в виде инъекции под кожу живота, слизистую влагалища или слизистую цервикального канала, 2) в виде орошений полости влагалища.

Доза вводимого экстракта 1–3 мл. Число инъекций за курс – 25. При ухудшении самочувствия и жалобах на недомогание, дозу вводимого экстракта в течение 1–2 дней уменьшали до дозы предыдущего дня.

При эрозиях, старческих кольпитах и пролежнях, образовавшихся в связи с выпадением матки и стенок влагалища, ежедневно на 6–8 часов вводили обычный тампон из ваты, пропитанной тканевым экстрактом в растворе 1:10.

В некоторых случаях воспалительного процесса было применено комбинированное лечение: введение пенициллина в дозах 50–75 ты-

сяч О. Е. через каждые 3 часа в количестве от 500 000 до 3 500 000 О. Е., а затем введение в указанных выше дозах тканевого экстракта.

Результаты лечения. Лечение подверглись в острой стадии – 55 чел. (14,2%), подострой – 163 (42,1%), хронической – 169 чел. (43,7%). Итого 387 чел.¹

По локализации воспалительного процесса: эрозия шейки матки – 40 чел. (9,07%), – старческий кольпит – 8 чел. (1,81%), воспаление и воспалительные опухоли придатков матки – 188 чел. (42,63%), воспаление тазовой брюшины – 129 чел. (29,25%), воспаление разовой клетчатки и брюшины – 57 чел. (12,93%), пролежни при выпадениях матки – 6 чел. (1,36%), послеоперационные инфильтраты – 13 чел. (2,95%).

Начало заболевания у 28% больных связано с началом половой жизни, у 46% – с родами и абортами и в 26% сл. причины возникновения заболевания установить не удалось.

Все больные, страдавшие воспалительными процессами половой сферы, разделены нами на 2 группы: а) получившие только тканевую терапию без применения каких-либо физиотерапевтических или медикаментозных средств (376 чел.), б) подвергшиеся комбинированной пенициллино-тканевой терапии (65 чел.).

Группа больных, получивших тканевое лечение в чистом виде, состоит из больных, закончивших лечение полностью, – 337 чел. и больных, получивших лечение частично, – 39 чел.

Результаты лечения, полученные при применении полного курса тканевой терапии, показывают, что тканевая терапия оказывает на организм как общее, так и местное действие.

Общее действие заключается в том, что больные после применения первых 5–6 инъекций отмечают улучшение общего состояния, улучшение аппетита, сна, настроения, уменьшение болей, температура обычно падает до нормы, исчезают боли. В 42% мы наблюдали полное исчезновение болей, в 48% – значительное уменьшение, и только в 10% эффекта не было.

У 15% после 5–6 инъекций наблюдали кратковременное (в течение 2–3 дней) ухудшение: усиление болей на месте локализации воспалительного процесса, усиление белей, повышение температуры (до 37,2°–37,6°), изменения крови.

Местное действие: постепенное рассасывание воспалительного инфильтрата, а также воспалительных опухолей, исчезновение или значительное уменьшение болезненности на месте воспалительного процесса. В некоторых случаях процесс лечения продолжался и после выписки больных в течение 1–2 месяцев, некоторые же больные нуждались в повторном курсе лечения.

¹ Больные, страдавшие эрозиями шейки матки, пролежнями и старческими кольпитами, в это число не входят.

С целью получения полного и объективного ответа на примененное лечение, мы подвергли изучению в процессе лечения также: кровь больных, температурную реакцию, продолжительность так называемого «болевого времени» и флору влагалищного содержимого.

Результаты проведенных нами исследований показывают, что в крови больных в процессе лечения происходят определенные изменения: 1) количество гемоглобина нарастает (например, число больных с количеством гемоглобина от 41 до 50% снизилось к концу лечения с 3,7 до 1,4%, а от 61–70%, наоборот, увеличилось с 49,7 до 54,2%); 2) увеличивается число эритроцитов (число больных с количеством эритроцитов 4–5 млн в 1 мм крови к концу лечения увеличилось с 53,7 до 63,1%); 3) приходит к норме количество лейкоцитов (число больных с количеством лейкоцитов от 10 до 12 тысяч в 1 мм³ уменьшилось к концу лечения с 12,8 до 8,1%, с количеством же лейкоцитов больше 12 тысяч – с 7,5 до 4,1%); 4) изменяется лейкоцитарный индекс (например, число больных с лейкоцитарным индексом 2,7 и ниже увеличилось с 47,3 до 62,9%); 5) замедляется РОЭ (число больных с РОЭ 31–40 мм снизилось к концу лечения с 15 до 8,5% и, наоборот, возросло число больных с РОЭ в пределах до 10 мм – с 39 до 49%); 6) снижается t° (к концу лечения число больных с фебрильной t° уменьшилось больше чем в 30 раз – с 22,2 до 0,7%, с субфебрильной t° – с 57,2 до 29,7%, но зато больше чем в 3 раза увеличилось число больных с нормальной температурой – с 20,6 до 68,6%).

Определение продолжительности болевого времени. Исходя из учения И. П. Павлова о ведущей роли центральной нервной системы в возникновении, течении и исходе различных заболеваний и из того установленного факта, что изменения, наступающие в ЦНС в результате воспалительных процессов женских половых органов, также сказываются и на периферии, на рецепторах кожи, мы решили подойти к оценке состояния центральной нервной системы в процессе тканевой терапии косвенным путем – путем изучения болевой реакции кожи. Для этого мы воспользовались методикой определения «болевого времени» по способу С. К. Розенталя.

Методика эта следующая: стеклянную трубочку (10–12 см длиной и 2 мм в диаметре) погружают в смесь, состоящую из 9 частей хлороформа и 1 объемной части спирта; набрав до 0,5 см смеси и закрыв верхний конец указательным пальцем, трубочку со смесью опускают на кожу сгибательной поверхности средней части предплечья. Через несколько десятков секунд от начала соприкосновения с кожей больная начинает ощущать боль (жжение). Этот скрытый период и называется «болевым временем».

Нормальная продолжительность «болевого времени» колеблется от 56 до 90 секунд.

Результаты изучения продолжительности «болевого времени» показывают, что в 94,5 % продолжительность его меняется под влиянием примененной терапии. Число больных с нормальной продолжительностью «болевого времени» увеличилось больше, чем в 2,5 раза (с 30,9 до 81,8%), число же больных с продолжительностью «болевого времени» меньше нормы к концу лечения, наоборот, уменьшилось почти в 3 раза (с 36,4 до 12,75 %).

Исследование флоры влагалищного содержимого. Для установления действия тканевой жидкости на флору влагалища вообще, и в особенности патогенную флору, мы подвергли специальному исследованию флору 45 женщин, страдавших воспалительным процессом придатков матки, околоматочной клетчатки и брюшины в хронической стадии и получивших лечение в виде орошений тканевой жидкостью.

Полученные нами результаты говорят о том, что введение тканевой жидкости в полость влагалища в значительной степени повышает качество влагалищного содержимого в смысле улучшения влагалищной флоры: если число больных с I и II степени чистоты влагалищного содержимого до лечения равнялось 17,8%, то после лечения % этот увеличился в 2 раза – до 35,5; еще более разительные данные получены при сопоставлении количества случаев IV степени чистоты: до лечения число их равнялось 37,8%, после же лечения 6,7%, т. е. под влиянием лечения % больных с IV степенью чистоты уменьшился почти в 5 раз. Процент больных, во влагалищном содержимом которых палочки совсем отсутствовали, до лечения равнялся 60, после же лечения он снизился до 35,5. Почти вдвое увеличился % больных, у которых во влагалищном содержимом количество палочек было значительным (17,8 – до лечения и 31,2 – в конце лечения).

Процент больных, в мазке влагалищного содержимого которых найдено было до 10 лейкоцитов в поле зрения микроскопа, также увеличился – с 48,9% до 64,5, зато % случаев с количеством лейкоцитов от 20 до 30 в поле зрения снизился почти в 3 раза (с 17,8 до лечения до 6,6 после лечения). Уменьшилось также число случаев, где лейкоциты «покрывают все поле зрения» (с 15,6% до лечения до 4,5% после лечения).

Клиническая оценка результатов лечения производилась нами двояко: 1) в отношении изменений, наступивших в процессе лечения в субъективных ощущениях больных, 2) в отношении тех объективных изменений, которые наступали на месте локализации воспалительного процесса; одновременно принимали во внимание температуру, РОЭ, морфологическую картину крови.

С точки зрения субъективных ощущений под «выздоровлением» мы понимали отсутствие каких-либо жалоб со стороны больной, как в спокойном состоянии, так и после легкого физического напряжения; под «значительным улучшением» – наличие незначительных бо-

лей вообще, а также после легкого физического напряжения; под «улучшением» – те случаи, где можно было констатировать незначительное улучшение общего состояния больных.

Объективные показатели. В группу «выздоровление» мы относили больных, у которых наступало полное анатомическое восстановление на месте локализации воспалительного процесса, в группу «значительное улучшение» – больных, у которых при объективном исследовании мы могли констатировать лишь остатки воспалительного процесса, и в группу «улучшение» – больных, у которых к концу лечения можно было отметить незначительное рассасывание воспалительного субстрата. Суммарные результаты эффективности примененной терапии могут быть представлены в виде следующей таблицы.

Таблица 1

**Клинические результаты тканевой терапии
воспалительных заболеваний женской половой сферы
(полный курс лечения)**

Диагноз заболеваний	Число больных	Субъективно				Объективно			
		выздоровление	значительное улучшение	улучшение	без перемен	выздоровление	значительное улучшение	улучшение	без перемен
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Воспалит. заболев. влагалища:									
Кольпит старческ.	8	6	1	1		7		1	
Воспалит. заболев. матки и придатков:									
а) эрозия шейки матки	34		-			25	5	3	
%%	-	-			-	73,5	14,7	8,8	3,0
б) пролежни при выпадении матки	6			-	-	4	1	1	

Диагноз заболеваний	Число больных	Субъективно				Объективно			
		выздоровление	значительное улучшение	улучшение	без перемен	выздоровление	значительное улучшение	улучшение	без перемен
в) воспаление придатков	93	38	34	13	18	27	36	21	9
%	-	40,85	36,55	14,0	8,6	29,0	38,7	22,6	9,7
г) воспалит. опухоли придатков	53	24	22	3	4	15	15	14	9
%		45,3	41,5	5,66	7,54	28,3	28,3	26,4	17,0
Воспалит. заболевания тазовой клетчатки и брюшины:									
а) воспаление тазовой брюшины	94	34	43	15	2	24	20	25	5
%	-	36,2	45,7	16,0	2,1	25,5	42,6	26,6	5,3
б) воспаление тазовой клетчатки и брюшины	36	20	14	2	-	10	7	8	1
%		55,5	39,0	5,5	-	28,0	47,0	22,2	2,8
а) послеоперационный инфильтрат	13	5	8			7	5	1	-
Итого	337	127	122	34	14	119	119	74	25
%		43,1	41,1	11,1	4,7	35,3	35,3	22,0	7,4

Примечание: Вычисление общего процента в графе «субъективно» произведено по отношению к цифре не 337, а 297, поскольку субъективная оценка результатов лечения в отношении erosio Colli Uteri et decubitus не всегда может быть дана.

Помимо суммарных результатов нас интересовал также вопрос эффективности применяемой нами терапии при различных стадиях воспалительного процесса: острой, подострой и хронической.

Результаты лечения в зависимости от стадии воспалительного процесса показаны в таблице 2.

Результаты тканевой терапии воспалительных заболеваний женской половой сферы в зависимости от стадии воспалительного процесса

Стадия воспалительного процесса	Количество случаев	Субъективно				Объективно			
		выздоровление	значительное улучшение	улучшение	без перемен	выздоровление	значительное улучшение	улучшение	без перемен
Острая	27	9	13	1	1	8	15	3	1
%	100	37,5	54,2	4,15	4,15	29,7	55,5	11,1	3,7
Подострая	110	49	39	1	1	44	41	15	10
%	100	54,4	43,4	1,1	1,1	40,0	37,3	13,6	9,0
Хроническ.	144	53	53	21	15	41	48	35	20
%	100	37,3	37,3	14,8	10,6	28,5	33,3	24,3	13,9

Клиническая оценка результатов лечения показывает, что наилучшие результаты в смысле субъективной оценки получены при лечении воспалительных заболеваний тазовой клетчатки и брюшины (94,5% выздоровления и значительного улучшения), воспаление же придатков, воспалительные опухоли придатков и воспаление тазовой брюшины дало худшие результаты (77,4%, 86,8%, 81,9%).

Наилучшие объективные показатели получены были при заболеваниях тазовой клетчатки и брюшины (75% выздоровлений и значительного улучшения), наихудшие (56,3% выздоровления и значительного улучшения) – при воспалительных опухолях придатков; при воспалительных же заболеваниях придатков матки и тазовой брюшины получен приблизительно один результат (67,7 и 68,1% выздоровления и значительного улучшения); лечение эрозий в 88,2% закончилось выздоровлением и значительным улучшением. Наилучшие результаты получены при простых эрозиях (из 22 случаев в 20 наступило полное излечение и в 2 случаях – значительное улучшение), наихудшие получены при фолликулярной эрозии.

Сопоставление результатов, полученных нами от применения тканевой терапии и другими авторами от применения при тех же заболеваниях различных физиотерапевтических средств (УФ, УВЧ, парафино-грязе- и озокеритолечение), показывает, что этот способ среди других способов консервативной терапии должен занять одно из ведущих мест; особенно ценно то, что наилучшие результаты тканевая

терапия дает в острой и подострой стадии, т. е. тогда, когда другие средства не всегда могут быть применены.

Результаты лечения воспалительных заболеваний при применении комбинированной терапии говорят о том, что точно так же, как при применении тканевой терапии в чистом виде, с наступлением клинического эффекта увеличивается количество гемоглобина, уменьшается число лейкоцитов крови в 1 мм^3 , замедляется РОЭ, уменьшается лейкоцитарный индекс и увеличивается число больных с нормальной температурой.

Особенно показательные данные получены в отношении лейкоцитоза, РОЭ, лейкоцитарного индекса и температуры.

Например, если до лечения % больных с количеством лейкоцитов в 1 мм^3 крови 6–8 тыс. равнялся 33,8, то в конце лечения он увеличился до 45,7; процент больных с РОЭ до 10 мм к концу лечения увеличился почти в 3 раза: с 13,8 до 36,2; почти 2 раза (с 29,4 до 56%) увеличилось к концу лечения число больных с лейкоцитарным индексом 2,7 и ниже, а больше чем в 5 раз (с 14,3 до 80,4%) – число больных с нормальной температурой; процент же больных с фебрильной температурой уменьшился почти в 33 раза.

Анализ результатов комбинированной терапии показывает, что особенно эффективные результаты получены при лечении воспалительных опухолей придатков, которые весьма трудно поддаются какому бы то ни было консервативному лечению: % выздоровления и значительного улучшения равняется 88,9 в то же время, как при применении тканевой терапии в чистом виде этот процент был значительно ниже – 55,6.

Сопоставление результатов лечения по графе «без перемен» также показывает определенную разницу: при комбинированной терапии % больных, страдавших воспалительными опухолями придатков, тазовой брюшины и клетчатки, равняется 0, при применении же тканевой терапии без пенициллина этот процент равняется 2,8–17.

Наше предложение о применении комбинированной терапии (введение тканевых препаратов и пенициллина) при воспалительных заболеваниях женской половой сферы вполне согласуется с мнением по этому поводу Н. И. Жукова-Вережникова, который полагает, что уменьшение интенсивности размножения микробов, попавших в организм, является первоочередной задачей, ибо это дает возможность «самому организму пустить в ход защитные приборы тела, дает возможность ЦНС осуществить свою регулирующую функцию, если не в хороших, то в сносных условиях».

Применяя тканевую терапию при заболеваниях, зависящих от нарушения деятельности половых желез, мы исходили из того установленного нами в эксперименте факта, что водный экстракт плацен-

тарной ткани как стимулятор общего действия должен оказывать определенное стимулирующее влияние и на железы внутренней секреции, в частности на яичник.

Лечению подверглись 41 чел.: аменорея – 12 чел., гипо- и олигоменорея – 7 чел., гипер- и полименорея 6 чел., альгодисменорея – 9 чел., геморрагическая метропатия – 2 чел. и климактерические расстройства – 5 чел.

Результаты лечения представлены в таблице 3.

Таблица 3

Результаты тканевой терапии при нарушении деятельности половых желез

Диагноз	Число больных	Субъективно				Объективно				Примечание
		выздоровление	значительное улучшение	улучшение	без перемен	выздоровление	значительное улучшение	улучшение	без перемен	
Аменорея	12	4	3	1	4	4	3	1	4	
Гипо- и олигоменорея	7	-	5	2	-	-	4	3	-	
Гипер- и полименорея	6		4	1	1	2	2	1	1	
Альгодисменорея	9	2	3	4	-	-	-	-	-	
Геморрагическая метропатия	2	1	1	-	-		2	-		
Климактерические расстройства	5	-	4	1	-	-	-			
Итого	41	7	20	9	5	6	11	5	5	
%			48,9	21,9	12,2	22,2	10,8	18,5	18,5	

В группу аменорей вошли случаи только приобретенной аменореи продолжительностью от 6 месяцев до 4 лет; у 5 чел. аменорея продолжалась от 6 до 12 мес., у 3 чел. – от 1 до 3 лет и у 4 чел. – свыше 2 лет; в 2 случаях аменорея наступила после произведенного выскабливания, в одном случае – после родов, в 2 случаях – после перенесенного инфекционного заболевания, в 7 случаях причины установить не удалось. В группу «выздоровление», по этой группе нами отнесены те случаи, когда после лечения месячные начали приходить регулярно.

но, причем продолжительность и количество теряемой крови доходило до обычных размеров.

В группу «значительного улучшения» отнесены случаи, где в результате лечения появлялись нерегулярные месячные или с задержками, или же, если они и приходили своевременно, то количество крови было меньше обычного; в группу «улучшение» – случаи, где месячные начали приходить регулярно или с задержками, но количество крови было очень мало.

С целью установления степени функционального поражения яичников при аменорее, а также с целью определения эффективности тканевой терапии мы занялись изучением тех изменений, которые наступают во влагалищном содержимом больных, страдавших аменореей при применении лечения. Изменения эти косвенным образом указывают на функциональное состояние яичников.

Наши наблюдения показывают, что в процессе лечения повышается кислотность влагалищного содержимого (в пределах 7,6–7,44–5,95), уменьшается количество кокков и лейкоцитов, появляются или увеличиваются в числе палочки Додерлейна.

Определенные сдвиги происходят и в цитологической картине мазка: постепенно уменьшается количество атрофических клеток и начинают появляться отсутствовавшие в начале лечения ороговевающие клетки; перед наступлением менструации в мазке преобладают, главным образом, ороговевающие клетки при полном отсутствии атрофических клеток.

Изменения цитологической картины влагалищного содержимого были настолько разительными, что иногда мы могли только на основании изучения мазка точно (в пределах 1–2 дней) предсказать наступление менструаций.

Таким образом, на основании изложенных клинических, а также лабораторных данных мы полагаем, что тканевая терапия при заболеваниях, связанных с нарушением функции яичника, может играть определенную, если не ведущую, то подсобную роль.

Заключение

Обсуждение результатов проведенных опытов и клинических наблюдений говорит о том, что экстракты плацентарной ткани, обработанной по В. П. Филатову, обладая нейротропным действием и способностью повышать активный обмен в клетках (факт, установленный на тесте брожения и роста дрожжевых грибов), оказывают определенное стимулирующее действие как на животный, так и на человеческий организм, и это свойство с успехом может быть использовано при лечении как воспалительных, так и функциональных поражений женского полового аппарата.

Экспериментальное исследование механизма действия тканевой терапии, проведенное нами на холоднокровных и теплокровных животных путем изучения действия экстракта плацентарной ткани, консервированной по В. П. Филатову, на организм лягушки, отравленной стрихнином, и на организм кролика путем введения экстракта в перфузируемую, а также денервированную конечность, т. е. при наличии одной только нервной связи и при отсутствии таковой, свидетельствуют о несомненном нервнорефлекторном действии тканевых препаратов, причем нервнорефлекторный механизм действия является начальным и ведущим фактором, этапы же дальнейшего прямого действия на ткань еще недостаточно изучены.

Что же касается места замыкания рефлекса, то приводимые нами ниже данные дают нам право высказать предположение о том, что этот процесс происходит, очевидно, в коре головного мозга.

Это предположение мы делаем на основании следующих данных: 1) экспериментальных исследований Г. Н. Зилова и К. М. Кулланда, которые, применив метод условных рефлексов, дали прямое доказательство влияния тканевых препаратов на кору головного мозга, в результате применения которых наступало явное торможение высшей нервной деятельности и снижение основного обмена, 2) положительных результатов лечения тканевой терапией заболеваний, зависящих от нарушения ЦНС, таких как поражение ЦНС и, в частности, коры головного мозга, кожи, язвенного поражения желудка и 12-перстной кишки, травматического поражения периферических нервов, сопровождающихся наличием каузалгических болей, заболеваний главных рецепторов ЦНС, таких как орган зрения и орган слуха, 3) положительных результатов, полученных нами при лечении тканевой терапией заболеваний, связанных с нарушением функции яичника, деятельность которого зависит от функции гипофиза, находящегося под контролем высших нервных центров.

На основании изложенного, основываясь на учении И. П. Павлова о целостности организма, о том, что любой, даже строго локализованный воспалительный процесс необходимо рассматривать в динамике, во взаимодействии с центральной нервной системой, мы представляем себе действие тканевой терапии при воспалительных заболеваниях половой сферы следующим образом: инфекция, попадая в половые пути женщины, оказывает определенное действие на интерорецепторы полового аппарата. Раздражение интерорецепторов переключается на идущие к органам нервы «не только в пределах спинного, продолговатого мозга и подкорковых ганглиев, но и в коре больших полушарий» (И. Т. Курцин). Не исключена, конечно, возможность передачи раздражения в кору головного мозга и гуморальным путем. Кора головного мозга, реагируя на раздражение и мобилизуя

через подкорку всю систему «защитительных приборов организма, которые назначены для борьбу с соответствующими болезнетворными причинами» (И. П. Павлов), может, при наличии полноценной коры, воспалительный процесс в короткое время ликвидировать, т. е. восстановить нарушенное равновесие.

В случае же несостоятельности коры головного мозга, беспрестанное раздражение интерорецепторов, идущее с воспалительного очага, может, как говорит И. П. Павлов, вызвать в коре состояние патологической инертности.

Применение тканевых препаратов, оказывая в таких случаях умеренно раздражающее действие, тем самым приводит к возникновению в больших полушариях состояния охранительного торможения, благоприятно влияющего на течение патологического процесса, ибо «слабый раздражитель сам по себе», говорит И. П. Павлов, «независимо от его условного значения, является тормозным агентом».

Наступившее охранительное торможение ведет к уменьшению на месте воспалительного процесса патологического напряжения, что способствует уменьшению болевых ощущений. Об умеренном (слабом) действии тканевой терапии на центральную нервную систему говорят также А. В. Вишневский, К. М. Быков и Н. Т. Курцин, отмечая, что тканевая терапия «оказывает в основном действие через центральную нервную систему». Что же касается механизма действия тканевой терапии при заболеваниях, зависящих от нарушения функции яичников, то этот механизм мы себе представляем таким образом, что кора головного мозга, находящаяся под стимулирующим влиянием тканевого препарата, действует на гипоталамическую область, где заложены подкорковые центры; гипоталамическая же область действует на половой аппарат через гипофиз, с которым она, как в настоящее время выяснено, связана специальной ножкой.

Высказанные нами мнения о механизме действия при воспалительных и функциональных заболеваниях женского полового аппарата является той рабочей гипотезой, которой мы пользовались в нашей практической работе.

Выводы

Выполненная нами работа, цель и задачи которой изложены во введении и реализации которых отображена в 6 главах, позволяет нам сделать следующие краткие выводы:

1. Проведенное нами экспериментальное исследование по изучению такого дискуссионного вопроса, как вопрос о влиянии консерва-

ции на биологическую активность ткани (на тестах интенсивности брожения хлебных дрожжевых грибков и роста грибка *Saccharomycodes Ludwigii*), доказало, что консервация ткани путем ли выдерживания ее при температуре +2-4°, или путем высушивания сухим воздухом или в термостате является необходимым условием для повышения биологической активности ее. Консервация в значительной степени повышает активность ткани.

2. Экспериментальное исследование биологической активности различных свежих тканей человека и животных говорит о том, что любая свежая ткань обладает определенной биологической активностью, хотя и в меньшей степени, чем ткань консервированная.

3. Способ консервации ткани отражается на степени биологической активности ткани. Из 3 проверенных нами способов консервации (консервация по способу В. П. Филатова, Н. С. Харченко и высушивание измельченной ткани в термостате) наилучшие показатели в смысле повышения биологической активности дает способ В. П. Филатова.

4. Повышение биологической активности ткани в процессе консервации при $t^{\circ} +2-4^{\circ}$, проверенное на тесте роста грибка *Saccharomycodes Ludwigii*, происходит постепенно, причем своего максимума биологическая активность достигает на 6-й день; начиная же с 7-го дня консервации активность ткани постепенно падает, и к 10–12-му дню показатель активности приближается к показателю активности 1-го дня консервации.

5. Различные ткани человека – ткань плаценты, яичника, мышц и миомы матки обладают различной биологической активностью. Наибольшей активностью обладает ткань плаценты, затем яичника, мышц матки и затем миоматозная ткань, показатель активности которой только лишь на несколько единиц превышает контрольное исследование.

Что же касается биологической активности ткани хориона, эмбриона и плаценты, то биологическая активность их приблизительно одинакова.

6. Биологическая активность различных тканей животных также различна. Так, например, ткань печени, селезенки и вымени крупного рогатого скота обладают наибольшей биологической активностью, скелетных же мышц и мозга – наименее активны, остальные же органы – яичник, легкое и почка занимают промежуточное место.

7. Исследование экстрактов свежей плацентарной ткани на наличие в ней биологически активных веществ, присущих этой ткани, говорит о том, что плацентарная ткань почти во всех случаях (96,3%) содержит нейротропные симпатические и парасимпатические вещества, причем для получения истинного количественного соотношения

между теми и другими необходимо производить тщательное разрушение ткани с целью более полного получения этих веществ.

8. Наличие в свежей плацентарной ткани таких биологически активных веществ, как гормоны, витамины, симпатические и парасимпатические вещества, а также высокая биологическая активность экстрактов плацентарной ткани, обработанной по В. П. Филатову, говорит о том, что плацентарная ткань в смысле применения ее для целей тканевой терапии по сравнению с другими тканями является наиболее пригодной.

Сохранение же всех биологически активных веществ планетарной ткани при ее обработке должно явиться ближайшей задачей методики тканевой терапии.

9. Исследование биологической активности экстракта консервированной плацентарной ткани различной концентрации на тесте интенсивности роста грибка *Saccharomycodes Ludwigi* свидетельствует о том, что малые дозы экстракта стимулируют рост грибка, сильные же – оказывают более слабое действие.

10. Анализ наших клинических наблюдений и литературных данных, а также изучение в эксперименте биологической активности тканевых экстрактов дают нам право утверждать, что наиболее совершенным методом применения тканевых препаратов является применение их в виде экстракта путем введения его под кожу. Метод этот для своего осуществления не требует ни стационара, ни хирургического опыта, вводить экстракт может среднемедицинский персонал, психика больного не подвергается травме. Метод не обладает косвенным действием. Введение экстракта не вызывает местных явлений, не дает кровоизлияний и косметических дефектов, не вызывает повышения температуры.

Введение экстракта путем инъекции дает возможность также подводить лечебное средство ближе к очагу поражения, что играет определенную роль, ибо при этом может иметь место регионарное накопление химических факторов нервного возбуждения, действующих на интерорецепторы.

11. Клинические наблюдения над применением тканевой терапии при воспалительных заболеваниях женских половых органов, проведенные в 441 случае, показывают, что введение тканевого экстракта тонизирует весь организм больного, улучшает его общее состояние, сон, аппетит, уменьшает или снимает болевые ощущения, повышает процентное содержание гемоглобина, способствует увеличению количества эритроцитов, замедляет оседание эритроцитов и снижает лейкоцитарный индекс, нормализует продолжительность болевого времени и температуру.

12. Местное применение плацентарного экстракта (в виде орошений) при воспалительных заболеваниях слизистой оболочки влагали-

ща и эрозиях шейки матки в значительной степени повышает качество влагалищного содержимого: увеличивается количество палочек Додерлейна, уменьшается количество лейкоцитов и кокков, т. е. повышается степень чистоты влагалищного содержимого.

13. Суммарные результаты клинической оценки результатов лечения воспалительных заболеваний женской половой сферы при применении полного курса тканевой терапии следующие: субъективная оценка – выздоровление и значительное улучшение наступило в 84,2% случаев, улучшение – в 11,1% случаев, изменения в субъективных ощущениях больных не произошло в 4,7% случаев. Объективная оценка: выздоровление и значительное улучшение наступили в 70,6% случаев, улучшение – в 22% случаев, состояние без изменений осталось в 7,4% случаев.

В 48% мы получили полное исчезновение боли, в 42% – значительное уменьшение ее, в 10% случаев эффект болеутоления отсутствовал.

14. Наилучший эффект тканевая терапия дает в острой стадии (85,2% выздоровления и значительного улучшения), несколько худшие результаты получены нами в подострой стадии (77,3% выздоровления и значительного улучшения), и наименьший терапевтический эффект дает хроническая стадия (70,6% выздоровления и значительного улучшения).

15. Сопоставление результатов лечения отдельных заболеваний показывает, что наилучшие результаты получены нами при заболеваниях тазовой брюшины и клетчатки (75% выздоровления и значительного улучшения), затем при воспалении брюшины (68,1% выздоровления и значительного улучшения), воспалении придатков (67,7% выздоровления и значительного улучшения) и наихудшие результаты дала группа воспалительных опухолей придатков (56,6% выздоровления и значительного улучшения).

16. Применение комбинированной терапии (пенициллин + тканевая терапия) вполне может быть рекомендовано при тяжелых воспалительных заболеваниях женской половой сферы (особенно острых).

17. Сопоставление результатов лечения, полученных различными авторами при применении различных способов консервативной терапии (УФ, УВЧ, парафин, грязь, озокорит, грязе- и торфолечение), с результатами, полученными нами от применения тканевой терапии, дает право сделать заключение о том, что тканевая терапия является новым эффективным и доступным методом терапии воспалительных процессов женской половой сферы, который среди других способов консервативной терапии женских болезней должен занять одно из ведущих мест.

Особенно ценной стороной этого метода лечения является то, что он может быть с успехом применен в острой и подострой стадии, т. е. тогда, когда применение других средств противопоказано.

18. Тканевая терапия как фактор, действующий стимулирующим образом на нервную систему, тем самым оказывает посредственное действие на эндокринные железы организма, и в частности на яичник. Это может быть подтверждено данными как лабораторного, так и клинического порядка: под влиянием примененного лечения происходит повышение кислотности и степени чистоты влагалищного содержимого, изменяется реакция эстрогенности (уменьшаются и исчезают атрофические клетки и появляются ороговевающие), наступает определенный клинический эффект.

19. Применение только одной тканевой терапии без каких-либо других агентов лечебного порядка при ряде заболеваний, связанных с нарушением функции яичника (аменорея, гипо- и олигоменорея, гипер- и полименорея, альгодисменорея, геморрагическая метропатия и климактерические расстройства), в 63% дало положительные результаты (выздоровление и значительное улучшение), в 18,5% получено улучшение и в 18,5% – состояние осталось без перемен.

20. Действие, оказываемое тканевой терапией на функцию яичника, заслуживает особого внимания лечащих врачей. При заболеваниях, связанных с нарушением желез внутренней секреции, она должна играть определенную, подсобную роль. Нужно полагать, что одновременное применение тканевых и гормональных препаратов, т. е. применение стимулирующей и замещающей терапии, должно дать более благоприятные результаты, чем каждая из них, примененная порознь.

21. Экспериментальное исследование механизма действия тканевой терапии, проведенное нами на холоднокровных и теплокровных животных путем изучения действия экстракта плацентарной ткани, консервированной по В. П. Филатову, на организм лягушки, отравленной стрихнином, и на организм кролика путем введения экстракта в перфузируемую, а также в денервированную конечность, т. е. при наличии одной только нервной связи и при отсутствии таковой, свидетельствует о несомненном нервно-рефлекторном действии тканевых препаратов, причем нервно-рефлекторный механизм действия является начальным и ведущим фактором, а этапы дальнейшего прямого действия на ткани еще недостаточно изучены.

Положительные же результаты, полученные нами при лечении экстрактом плацентарной ткани, консервированной по В. П. Филатову, заболеваний, связанных с нарушением функции яичника, а также положительные результаты, полученные другими авторами от тканевой терапии при заболеваниях центральной нервной системы, поражениях кожи, язвенных заболеваниях и при каузалгиях, т. е. при тех заболеваниях, зависимость которых от состояний центральной нервной системы и, в частности, коры головного мозга не вызывает сомнений, успешное лечение тканевыми препаратами заболеваний таких

органов, как глаз и ухо, являющихся главными рецепторами нервной системы, и установленный путем применения метода условных рефлексов факт тормозящего влияния тканевых препаратов на высшую нервную деятельность – служат основанием для предположения о том, что замыкание установленного нами в эксперименте нервного рефлекса, возникающего при действии тканевых препаратов, происходит, очевидно, в высших центрах.

22. В свете изложенных данных мы представляем себе действие тканевой терапии при воспалительных заболеваниях таким образом, что тканевая терапия, как слабо действующий раздражитель, приводит к возникновению в больших полушариях состояния охранительного торможения, благоприятно влияющего на течение патологического процесса.

М. Д. ЛОЗИНСКИЙ

**Тканевая терапия
в гинекологии и акушерстве**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Черновцы 1949

Акушерско-гинекологическая клиника Черновицкого государственного медицинского института

Работа, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, содержит 393 машинописные страницы и посвящена литературному обзору по тканевой терапии и анализу клинических наблюдений над 600 больными с воспалительными процессами женской половой сферы, которым проведена тканевая терапия путем подсадок (имплантации) и пересадок (трансплантации).

Работа распределена в двух томах. Первый том состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов и литературного указателя, включающего в себя 253 литературных источника из русской литературы. В первой главе первого тома излагается состояние лечения гинекологических заболеваний различными методами; во второй главе – историко-литературный обзор вопроса тканевой терапии, в третьей – методика и техника тканевой терапии и в четвертой главе – клинический анализ 600 наблюдений. Тексту сопутствует 21 поясняющая таблица и 32 истории болезни.

Во втором томе помещено 568 историй болезней.

Цель работы:

1. Анализ существующих методов лечения воспалительных заболеваний женской половой сферы.

2. Изучение современного состояния вопроса о тканевой терапии.

3. Применение методов тканевой терапии в гинекологии, особенно при воспалительных процессах придатков матки, тазовой брюшины и клетчатки, с сопровождающими их расстройствами менструальных функций и болевыми ощущениями.

4. Выявление ценности методов тканевой терапии в гинекологии, простоты и доступности их в любом лечебном учреждении.

Воспалительные заболевания женской половой сферы занимают очень видное место среди остальных заболеваний женского организма и являются, в большинстве случаев, заболеваниями тяжелого порядка. Существующие до сих пор методы лечения не являются вполне удовлетворительными по своей эффективности, а поэтому изыскание нового метода, наиболее радикального по терапевтическому эффекту, простого по технике и абсолютно доступного, как для больных, так и для врача любого лечебного учреждения, вплоть до сельской амбулатории, является насущной актуальной задачей.

Мысль академика Филатова В.П. о возможности воздействия на больной организм тканями, консервированными на холоду и автоклавированными, подтверждена не только результатами его работ на протяжении четверти века, но и работами ряда его учеников и последователей. Не только офтальмология, но и другие отрасли медицины могут гордиться достигнутыми результатами при разнообразных заболеваниях.

Идя по стопам Филатова, но совершенно самостоятельно, профессор Краузе Н. И. предложил для терапии такие же разнообразные гомо- и гетероткани, но приготовленные путем химической обработки. В этом случае ткани не остаются живыми, как это бывает при консервации на холоду, а в них возникают вещества, но уже некробиотического порядка.

Наряду с целым рядом методов, предложенных другими авторами («Кожный конус» Скосогоренко, свежие ткани Крымова, раздавленные ткани Хромова, высушенная плацента Харченко, аутокожа Гарина и другие), концепции, выдвинутые Филатовым и Краузе, чрезвычайно просты, легко воспринимаются и увлекают своей жизненной силой. Исходя из этого, мы и решили взять за основу своей работы эти методы как основные по тканевой терапии, и использовать их, главным образом, для лечения воспалительных процессов придатков матки, тазовой брюшины и клетчатки.

Проводя работу в акушерско-гинекологической клинике, мы использовали для тканевой терапии самые доступные для нас ткани, т.е. плаценту и амниотическую оболочку.

Методика и техника тканевой терапии заимствована нами у Филатова и Краузе с некоторым видоизменением. Подсадки производились под новокаиновой анестезией (0,5%) в подкожную клетчатку наружной передне-верхней трети бедер. После разреза кожи в подкожную клетчатку вводился зажим Бильрота на глубину 6–8 см и путем раздвига браншей зажима на 30 градусов образовывался карман, в который и вводилась приготовленная ткань подальше от края разреза кожи. На рану накладывалось 1–3 шелковых шва и стерильная накладная липким пластырем. Швы снимались на 7–10-й день. Повторные подсадки производились через 10–14 дней, в зависимости от терапевтического эффекта первой подсадки. Для лечения эрозий и пролежней шейки матки нами была выработана следующая методика: эрозия или пролежень и все влагалище сперва обтирались 10% гипертоническим раствором поваренной соли и тщательно высушивались стерильной марлей, а затем взятый из 2% раствора хлорамин кусочек амниона небольшого размера прополаскивался в физиологическом растворе, тщательно высушивался стерильной марлей и плотно укладывался на эрозию или пролежень. При такой технике приложенный амнион прилипал к эрозии или пролежню и на следующий день крепко держался. В некоторых случаях для плотного прилегания амниона вводился во влагалище марлевый тампон на 12–24 часа. Пересадки производились через 2–7 дней, в зависимости от лечебного эффекта.

Для проведения тканевой терапии было выделено 600 больных, которым произведено 638 подсажек и 734 пересадки.

С целью определения результатов лечения больные были распределены на 6 групп по 100 больных в каждой. В первую группу вошли больные, которым проводилась тканевая терапия консервированными на холоду тканями по Филатову, в комбинации с физиотерапией, гемотерапией и рядом фармакологических средств. Во вторую группу вошли больные, которым проводилась тканевая терапия по Краузе в такой же комбинации, как и в первой группе. В третью группу собраны больные, которым проведена исключительно тканевая терапия по Филатову и Краузе (по 50 больных), без применения каких-либо других терапевтических методов. В четвертой группе (контрольной) были больные, которым не проводилась тканевая терапия, а они лечились обычными методами: орошение, тепло во всех видах, ихтиоловые тампоны, аутогемотерапия, уротропин, сульфамидные препараты, пенициллин и физические методы. В пятую группу вошли больные с эрозиями шейки матки, леченные только путем пересадки амниона. В шестую группу внесены 40 больных с пролежнями шейки матки, леченные пересадкой амниона, 44 больных с функциональным маточным кровотечением и 16 больных с неукротимой рвотой беременных, леченных подсадкой ткани в подкожную клетчатку бедер.

Из 600 больных 400 лечились стационарно, а 200 – амбулаторно.

Однократная подсадка дала терапевтический эффект в 23,3%, а двукратная – в 65,6%. По три раза пришлось произвести подсадку только в 10,9%.

При эрозиях производились пересадки по 5–6 раз, с промежутками 3–7 дней, что занимало приблизительно 2–6 недель (курс лечения). При пролежнях требовалось 3–4 пересадки и эффект в этих случаях достигался быстрее, чем при эрозиях, и был ярче выражен.

Наибольший процент заболеваемости падал на возраст от 26 до 30 лет (27,5%).

Давность заболеваний была от 1 года до 10 лет. Большинство больных ранее лечилось в амбулаториях и стационарах, с незначительными терапевтическими результатами.

Величина воспалительных инфильтратов была от размера куриного яйца до головы взрослого человека. Особенно тяжелыми были 18 больных с воспалением тазовой клетчатки и брюшины, у которых инфильтрат занимал весь малый таз и верхняя граница его доходила почти до пупка.

Жалобы почти всех больных сводились к болям внизу живота и пояснице, белям, кровянистым выделениям, общему недомоганию, расстройству мочеиспускания и проч. Расстройство менструального цикла было в 145 случаях в сторону увеличения менструальных кровотечений и укорочения промежутков между менструациями. Болезненные менструации выявлены в 26 случаях.

На 338 первичных подсадок (вторичные подсадки, как правило, не давали никаких реакций) мы имели в 90 случаях (26,6%) местную реакцию, в 45 случаях (13,3%) – комбинацию общих и очаговых, общих и местных, очаговых и местных и всех трех одновременно. В 203 случаях (60%) реакция отсутствовала.

Болеутоляющий эффект после 300 подсадок при хронических и подострых воспалительных процессах проявлялся, главным образом, на второй день (181 случай – 60,3%) и на третий день (99 случаев – 33%). При этом, у большинства больных, резкое изменение к лучшему субъективных ощущений далеко опережало изменения объективных данных в очаге заболевания.

По результатам, полученным нами при лечении хронических и подострых воспалительных процессов, можно с уверенностью сказать, что эффективность от тканевой терапии значительно выше, чем при лечении обычными методами. По первой группе мы получили излечений и значительных улучшений в 85%, во второй группе – 91%, в третьей – 74%, а в четвертой – 43%.

Для определения реактивности организма при введении тканевых стимуляторов проводился анализ крови рано утром в день подсадки и через 5–6 дней после каждой подсадки, причем получены следующие результаты: 1) Повышение абсолютного числа лейкоцитов и в процентном отношении всех видов последних. 2) Особенно выражен был моноцитоз (52%) и лимфоцитоз (38%). 3) Эозинофильный лейкоцитоз проявился в 20%. 4) К концу второй недели после подсадки было замечено небольшое снижение количества всех видов лейкоцитов. 5) Наибольшие «сдвиги» проявились в третьей группе и наименьшие – в четвертой группе. 6) Ускорение РОЭ свыше 40 м/м в первых трех группах было только в 30 наблюдениях, а в большинстве случаев – постепенно замедлялось по мере проведения терапии.

Кроме анализов крови, проводилась проба Кавецкого с трипановой синью, которая проводилась перед каждой подсадкой, через одну неделю и через две недели после каждой подсадки. Во всех случаях наблюдалось увеличение коэффициента, особенно после второй подсадки ткани.

Для определения стойкости полученных терапевтических результатов при воспалительных процессах мы провели после окончания лечения амбулаторное обследование 271 женщины в разные сроки, до одного года и больше. Данные обследования после окончания лечения больных первых трех групп показали нам вполне удовлетворительные результаты. Обследование же больных четвертой группы дало менее утешительные результаты.

При амбулаторном лечении 100 эрозий химически обработанным амнионом мы получили 49 излечений и 43 значительных улучшения.

Только в 8 случаях эрозии остались без изменения. Величина эрозий была от 0,5x1 см, до 3x5 см. Пересадки производились по указанной выше нашей методике через 2–7 дней, в зависимости от эффекта. Наибольшее количество пересадок одной больной было произведено 8 и наименьшее – 2. Дальнейшие наблюдения над больными проводились до 1 года и констатированы стойкие терапевтические результаты.

Лечение 40 пролежней на шейке матки, при выпадении последней, проводилось по тому же методу, как и лечение эрозий. При тканевой терапии пролежни, даже величиной 8x8 см, заживали в течение 7 дней, и больные были готовы к операции.

44 больные с функциональным маточным кровотечением были разделены на 2 группы. В первой группе 22 больным применялась только тканевая терапия, а во второй группе 22 больные лечились обычными методами, вплоть до выскабливания матки. После тканевой терапии кровотечение прекращалось с 3-го дня и не позже 9-го дня, а при обычном методе кровотечение прекращалось значительно позже, даже до 18-го дня. В одинаковый срок мы получили в первой группе 14 излечений, а во второй – только 6.

Последняя группа больных состояла из 16 человек, которые поступили в клинику с явлениями неукротимой рвоты беременных, с резким исхуданием, учащением пульса, потерей веса, понижением диуреза и с наличием в моче не свойственных ей в норме белка, цилиндров, эритроцитов, ацетона и проч. Результаты тканевой терапии превзошли наши ожидания. У 15 больных через несколько часов после подсадки ткани исчезли рвота и тошнота, появился аппетит, улучшилось общее состояние, из мочи исчезли белок, цилиндры, эритроциты и ацетон. Через несколько дней после подсадки женщины выписывались из клиники совершенно здоровыми, и многие из них родили доношенных и здоровых детей. В одном только случае, особенно тяжелом из 16, мы не получили положительного результата. После первой подсадки исчезли явления неукротимой рвоты, но затем снова начали быстро нарастать и, ввиду грозного состояния больной, пришлось прервать беременность. На основании полученных результатов у 15 больных с неукротимой рвотой беременных, быстро и радикально излеченных подсадкой тканей, мы берем себе право выключить из лексикона термин «неукротимая рвота» и впредь называть такую рвоту «чрезмерной», но безусловно укротимой методом тканевой терапии.

На основании всего вышеизложенного мы приходим к следующим выводам:

1. Концепции, выдвинутые академиком Филатовым, о возможности воздействия на больной организм специально приготовленными тканями полностью подтверждены нашими 600 клиническими наблюдениями при лечении ряда гинекологических заболеваний.

2. Подсадка тканей при хронических и подострых заболеваниях женской половой сферы очень быстро ликвидирует в первую очередь болевой синдром, а затем и весь воспалительный процесс.

3. Метод Филатова по лечебному эффекту имеет некоторые преимущества перед методом Краузе, но уступает ему по простоте техники и подготовки тканей и доступности практическому врачу.

4. Для получения лучших результатов лечения необходимо комбинировать тканевую терапию с другими методами лечения, особенно физиотерапией.

5. Ввиду отсутствия каких-либо существенных осложнений при проведенных нами 1372 подсадках и пересадках тканей надо считать тканевую терапию абсолютно безвредной.

6. Хорошие результаты при лечении эрозий и пролежней шейки матки по нашей методике дают право рекомендовать применение при них тканевой терапии, как метода простого и вполне доступного.

7. Лечение функциональных маточных кровотечений должно вестись консервативно путем применения тканевой терапии, в комбинации с другими обычными методами.

**ТКАНЕВАЯ ТЕРАПИЯ.
ПЛАЦЕНТА**

Раздел V

ДЕРМАТОЛОГИЯ

С.В. РОТАНОВ

**Укороченный однокурсовой метод
лечения больных свежими формами
сифилиса доксициклином в сочетании
с экстрактом плаценты**

14.00.11 – Кожные и венерические болезни

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва 1986

Работа выполнена в Центральном научно-исследовательском кожно-венерологическом институте Министерства здравоохранения СССР.

Научные руководители:

Т.В. Васильев, доктор медицинских наук, профессор

В.Н. Беднова, доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Б.Г. Стоянов, доктор медицинских наук, профессор

Г.Я. Шарапова, доктор медицинских наук, профессор

Ведущее учреждение – Военно-медицинская ордена Ленина академия им. С.М. Кирова

Защита состоялась 02.06.1986 на заседании специализированного совета по защите диссертаций (Д-074.10.01) при Центральном научно-исследовательском кожно-венерологическом институте Минздрава СССР.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке института по адресу: г. Москва, ул. Короленко, 3.

Общая характеристика работы

Актуальность проблемы. Одной из важных задач, стоящих перед венерологами в настоящее время, является снижение заболеваемости сифилисом, для решения ее особое значение имеет разработка высокоэффективных, но укороченных методов лечения.

Общепризнано, что пенициллин в настоящее время является наиболее часто применяемым препаратом для лечения больных сифилисом. В нашей стране изучены и получили широкое распространение однокурсовые методы терапии больных ранними формами сифилиса препаратами пенициллина (Бабаянц Р. С. и соавт., 1979; Скрипкин Ю. К. и соавт., 1980; Васильев Т. В. и соавт., 1982; Романенко Г. Ф. и соавт., 1983; и др.).

Однако в ряде случаев у больных наблюдается непереносимость препаратов пенициллина, в общей популяции повышенная чувствительность к ним встречается у 0,7–10% людей (Идсе О. и соавт., 1968; Landea E., Metz B., 1970; Storek H., 1980; и др.). Причем широкое применение в медицинской практике бензилпенициллина и полусинтетических препаратов пенициллина способствует постоянному росту числа лиц с его непереносимостью (Дашков Б. М., 1961; Желтаков М. М. и соавт., 1966; Милич М. В. и соавт., 1975; Hamakova K. et al., 1981).

Из непенициллиновых антибиотиков наиболее активное противотропонное действие оказывают препараты группы тетрациклина и эритромицин. Разработке эффективных методов лечения больных сифилисом этими антибиотиками были посвящены исследования Г. В. Лебедевой (1965, 1967, 1975), М. Г. Демьяновской (1971, 1973, 1975), Т. В. Васильева и соавт. (1976, 1978, 1979), Г. В. Моркова и соавт. (1981, 1982), Р. А. o'Leary et al. (1948, 1949), С. Н. Montgomery et al. (1959, 1961), J. V. Lucas, E. V. Price (1967) и др.

В настоящее время при непереносимости препаратов пенициллина для лечения больных сифилисом в нашей стране применяют многокурсовое лечение олететрином или эритромицином в сочетании с солями висмута или без них. Существенным недостатком указанных методов терапии является большая продолжительность лечения (от 88 до 210 дней при свежих формах заболевания).

В последние годы были предложены препараты тетрациклиновой группы с пролонгированным эффектом действия после приема внутрь, наиболее перспективным из них является доксициклин (вибрацин). Ряд исследователей назначали его больным сифилисом, получая удовлетворительные результаты (Федотов К. Р. и соавт., 1983; Wodniansky P. et al., 1969; Onoda Y., 1979, 1980), однако эти способы лечения также отличаются большой длительностью. Применение доксициклина в течение одного короткого курса (14 дней) в ряде случаев оказывалось недостаточным (MacFarlane D. E. et al., 1979).

Известно, что при сифилитической инфекции происходит снижение иммунологической реактивности организма, к тому же назначение одного доксициклина в эксперименте приводит к уменьшению фагоцитарной активности и переваривающей способности лейкоцитов периферической крови, поэтому для повышения эффективности и надежности терапии в настоящее время рекомендуют антибиотики сочетать с неспецифическими стимулирующими средствами. Одним из физиологических лекарственных препаратов данной группы, воздействующим на различные звенья иммунной системы, является экстракт плаценты человека (Кашеева Г. М., 1963, 1966; Тимор М. и соавт., 1968; и др.).

Эритромицин хорошо зарекомендовал себя в практике лечения больных сифилисом, но препарат нестабилен в кислой среде желудочного сока, в связи с чем абсорбция его в кишечнике является величиной непостоянной. Отечественной промышленностью освоен выпуск эритромицина фосфата для парентерального введения, эффективность данного лекарственного средства при сифилисе не изучена.

Целью настоящего исследования явилось совершенствование методов лечения больных свежими формами сифилиса при непереносимости пенициллина путем разработки нового укороченного метода терапии отечественным антибиотиком резерва в комбинации с неспецифическим стимулятором экстрактом плаценты.

Для достижения указанной цели были поставлены следующие задачи:

1. Разработать укороченный курсовой метод лечения больных свежими формами сифилиса вибрамицином.
2. Разработать укороченный однокурсовой метод лечения больных свежими формами сифилиса отечественным антибиотиком доксициклином и неспецифическим стимулятором экстрактом плаценты.
3. Изучить влияние вибрамицина на основные показатели функции печени у больных в процессе лечения.
4. Определить концентрацию вибрамицина и доксициклина в сыворотке крови больных в процессе лечения.
5. Изучить на зараженных сифилисом кроликах эффективность применения вибрамицина внутрь и эритромицина фосфата в инъекциях для лечения экспериментального сифилиса.

Научная новизна работы. Впервые в отечественной венерологии разработаны и апробированы укороченные методы лечения больных свежими формами сифилиса антибиотиками резерва: курсовой вибрамицином и однокурсовой доксициклином в сочетании с неспецифическим стимулятором экстрактом плацента. На основании ближайших результатов, а при применении вибрамицина – и отдаленных результатов, показана высокая эффективность лечения по обоим раз-

работанным методам. Установлено также, что в процессе терапии в сыворотке крови обеспечивается высокое содержание антибиотика и что подобные концентрации вибрамицина у больных сифилисом не оказывают негативного влияния на основные функции печени. В результате лечения экспериментального сифилиса кроликов достигнута бактериологическая излеченность при внутримышечном введении эритромицина фосфата.

Практическая ценность. Разработанный однокурсовой метод лечения доксициклином в сочетании с экстрактом плаценты позволяет повысить эффективность и в 4,5–7 раз сократить сроки терапии больных свежими формами сифилиса при непереносимости ими препаратов пенициллина.

Апробация работы. Материалы диссертации доложены и обсуждены на конференциях молодых ученых дерматовенерологов, г. Москва 16.06.81 и 08.06.82, и на научно-практической конференции ЦКВИ Минздрава СССР, кафедры кожных и венерических болезней 2-го МОЛГМИ им. Н. И. Пирогова и городской клинической больницы № 14 им. В. Г. Короленко 31.01.86.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 9 научных работ.

Структура и объем работы. Диссертационная работа изложена на 147 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов и указателя литературы, иллюстрирована 27 таблицами, 1 рисунком и 1 схемой. Указатель литературы включает 123 отечественные и 105 иностранных научных работ.

Содержание работы

Экспериментальные исследования

Материалы и методы. Экспериментальные исследования проведены на 99 кроликах, 57 из них были подвергнуты заражению патогенными бледными трепонемами различных штаммов и получали лечение вибрамицином или эритромицином фосфатом, 42 здоровых кролика использованы для установления излеченности исходных кроликов.

Вибрамицин вводили перорально в виде водной взвеси из расчета 5 и 10 мг/кг массы, что при прямом пересчете для человека массой 80 кг составляет суточные дозы 0,4 и 0,8 г. В зависимости от методики назначения антибиотика кролики были разделены на 4 группы: а) 15

кроликов получали вибрамицин по 5 мг/кг массы в течение 10 дней; б) 6 кроликов по 5 мг/кг массы 20 дней; в) 6 кроликов – по 10 мг/кг массы 10 дней; г) 10 кроликов – по 10 мг/кг массы двумя 10-дневными курсами с 7-дневным перерывом.

Эритромицина фосфат вводили внутримышечно каждые 4 часа в течение 7 суток без ночного перерыва, суточная доза составляла 9 и 18 мг/кг массы (2 группы по 10 кроликов).

В процессе лечения проводили наблюдение за временем исчезновения бледных трепонем из тканевой жидкости твердых шанкров, сроками регресса клинических проявлений, негативацией серологических реакций на сифилис (КСР, РИТ, РИФ-абс).

По окончании 6-месячного клинико-серологического контроля от леченных кроликов производили перевивку подколенных лимфатических узлов в двух пассажах. Также для оценки эффективности терапии исходных кроликов и кроликов первого пассажа после удаления лимфатических узлов, а кроликов второго пассажа по окончании наблюдения заражали бледными трепонемами гомологичного штамма. Общая длительность каждого опыта на животных составила 22–24 месяца.

Результаты применения вибрамицина в эксперименте.

Из 15 кроликов, получавших вибрамицин по 5 мг/кг массы в течение 10 дней, клинические проявления регрессировали у 13, у 2 кроликов инфильтраты на месте твердых шанкров сохранялись до 4 месяцев, причем через 1,5 месяца после лечения в тканевой жидкости в обоих случаях обнаружили типичные бледные трепонемы. Через 6 месяцев с сывороткой крови в КСР отрицательные результаты получены у 7 кроликов, в РИТ – у 4, в РИФ-10 во всех случаях определены положительные результаты. Перевивка подколенных лимфатических узлов произведена от 10 леченых животных на 10 здоровых, наблюдение за кроликами первого пассажа выявило развитие твердых шанкров с типичными бледными трепонемами у 3, появление положительных результатов в КСР у 4 (в том числе у кроликов с шанкрами), в РИТ и РИФ–10 – у 5 кроликов.

При лечении 6 кроликов вибрамицином в той же суточной дозе, но в течение 20 дней разрешение сифилидов наблюдали у 5 кроликов практически в те же сроки, что и в предыдущей группе, у одного кролика инфильтрат на месте шанкра сохранялся в течение 4 месяцев после лечения, бледные трепонемы в нем не обнаружены. Результаты КСР стали отрицательными у 3 оставшихся живыми леченых кроликов, РИТ – у 2, результаты РИФ-10 с сыворотками крови сохранялись положительными. Перевивка лимфатического узла произведена от одного леченого на одного здорового кролика, у которого через 2 месяца стали положительными результаты серологических реакций при отсутствии клинических проявлений сифилиса.

Ближайшие результаты лечения зараженных сифилисом кроликов вибрамицином в суточной дозе 5 мг/кг массы достоверно не отличались независимо от длительности терапии – 10 или 20 дней. О недостаточной эффективности лечения свидетельствовали обнаружение бледных трепонем в инфильтратах шанкров кроликов после завершения терапии и положительные результаты перевивки лимфатических узлов от леченых кроликов уже в первом пассаже.

Третья группа из 6 кроликов получала лекарственный препарат по 10 мг/кг массы в течение 10 дней. Проявления сифилиса разрешились у 5 кроликов, у 1 инфильтрат сохранялся до 5 месяцев. Через 6 месяцев после лечения результаты КСР с сывороткой крови стали отрицательными у 2, в РИТ – у 1 кролика; у всех 5 животных определено высокое содержание флюоресцирующих антител. Перевивка лимфатических узлов, произведенная от 4 леченных на 4 здоровых кроликов, привела к развитию скрытого сифилиса у всех животных первого пассажа.

В четвертой группе лечение получали 10 кроликов. Шанкры регрессировали у 8 кроликов, у 1 твердый шанкр зарубцевался, но инфильтрат существовал в течение 3 месяцев. По окончании наблюдения отрицательные результаты получены только у 1 кролика в КСР и РИТ, в РИФ-10 сыворотка крови всех 7 кроликов показала положительные результаты. Перевивка лимфатического узла произведена от леченого кролика с отрицательными результатами в КСР и РИТ на одного здорового кролика, у которого через 2 месяца при отсутствии клинических проявлений стали положительными результаты серологических тестов.

Таким образом, при лечении кроликов вибрамицином в суточной дозе 10 мг/кг массы одним или двумя курсами по 10 дней не достигнуто излечения сифилиса, что доказано заражением кроликов первого пассажа при перевивке им лимфатических узлов от леченых кроликов.

При изучении концентрации вибрамицина у 5 кроликов после однократного перорального введения его в дозе 5 или 10 мг/кг массы установлено, что в сыворотке крови антибиотик определяется через 1,5, 3 и 5 часов у 3 кроликов в количествах 0,25–0,13 мкг/мл, у 2 кроликов – в виде следовых значений. В пробах, полученных через 7 и 24 часа после введения, вибрамицина не выявлено. Увеличение разовой дозы до 0,1 г препарата не обеспечивало в сыворотке крови животных таких концентраций антибиотика, которые наблюдают при применении тетрациклина по апробированным курсовым методам, при этом переносимость лечения животными была хуже. Исходя из средних терапевтических концентраций тетрациклиновых антибиотиков при сифилисе – 0,91–2,4 мкг/мл (Васильев Т. В. и соавт., 1979; Bowszyc J. et al. 1970) и трудности обеспечения их в сыворотке крови зараженных кроликов при введении им вибрамицина внутрь, мы соч-

ли нецелесообразным продолжать исследования в данном направлении в эксперименте.

Эффективность эритромицина фосфата в эксперименте.

Эритромицина фосфат внутримышечно в разовых дозах 1,5 и 3 мг/кг массы получали по 10 кроликов, переносимость лечения в обоих случаях была удовлетворительной. Клинические проявления сифилиса разрешились у всех животных, а при исследовании сыворотки крови через 6 месяцев после лечения у всех 16 наблюдавшихся кроликов получены отрицательные результаты в КСР и РИТ, у 5 из них определено понижение степени позитивности в РИФ-10. Перевивка лимфатических узлов в двух пассажах и результаты заражения бледными трепонемами гомологичного штамма позволили установить бактериологическую излеченность исходных кроликов.

При сравнительном анализе ближайших результатов применения эритромицина фосфата установлено, что они были лучше при назначении препарата в разовой дозе 3 мг/кг массы, чем при применении 1,5 мг/кг массы, хотя полученные различия сроков исчезновения бледных трепонем из тканевой жидкости шанкров, регресса клинических проявлений и негативации результатов КСР были статистически недостоверными ($p > 0,1$).

Клинические исследования

Клиническая характеристика больных, методы лечения и обследования

Всего антибиотиками широкого спектра действия лечение получили 133 больных свежими формами сифилиса. Лечение проводилось в городской клинической больнице № 14 им. В. Г. Короленко по двум методикам: в 1980-1981 гг. по курсовому методу вибрамицином (26 человек) и в 1983-1984 гг. по однокурсовому методу доксициклином в сочетании с экстрактом плаценты (107 человек).

Среди больных было 111 мужчин и 22 женщины; возраст пациентов – в пределах 16-65 лет, подавляющее большинство – 108 человек (81,2%) находились в возрасте от 21 до 41 года.

Сифилис первичный серонегативный был диагностирован у 4 больных, получавших лечение вибрамицином, и 3 больных, леченных доксициклином и экстрактом плаценты, первичный серопозитивный – у 8 и 52 больных, вторичный свежий – у 14 и 52 больных соответственно. При клиническом осмотре единичные твердые шанкры определены у 69 (51,9%) больных, множественные – у 64 (48,1%),

в 97,7% случаев они локализовались в области гениталий. Обращает на себя внимание преобладание язвенных форм твердых шанкров (68,4%) по сравнению с эрозивными; в 15% случаев твердые шанкры были осложнены фимозом, в 9% – баланопоститом. Регионарные склерадениты имелись у всех больных. При вторичном свежем сифилисе у всех 66 пациентов отмечены розеолезные высыпания, в ряде случаев – папулезные элементы на гениталиях и в перианальной области (13), на коже туловища (9), ладоней и подошв (14), на лице (2), миндалинах и языке (7).

Курсовой метод лечения вибрамицином заключается в назначении препарата по 0,1г 4 раза в день в течение 20 дней, при первичном серонегативном – 1, первичном серопозитивном – 2, вторичном свежем – 3 курса с перерывами между ними по 14 дней.

По однокурсовому методу отечественный аналог доксициклин назначали по 0,1 г 3 раза в день в течение 20 дней при первичном серонегативном, 25 дней – при первичном серопозитивном, 30 дней – при вторичном свежем, одновременно в течение всего курса больные получали инъекции экстракта плаценты по 1 мл подкожно ежедневно или через день.

В первые трое суток лечения по обоим методам у больных обращали внимание на наличие реакции обострения, определяли время исчезновения бледных трепонем из отделяемого с поверхности твердых шанкров, в более поздние сроки – негативацию серологических реакций на сифилис: КСР, РИТ, РИФ-200 у больных, леченных вибрамицином, и КСР, МР, РИТ, РИФ-абс, РИГА у больных, леченных доксициклином в сочетании с экстрактом плаценты. Кроме того, в сыворотке крови 56 пациентов изучали концентрацию антибиотиков в процессе терапии методом диффузии в агар, безопасность проводимой терапии оценивали по результатам динамического контроля 17 основных показателей функции печени.

После окончания лечения за больными проводили клинико-серологическое наблюдение до снятия с учета.

Результаты лечения больных свежими формами сифилиса вибрамицином.

Концентрацию вибрамицина изучали у 22 из 26 больных, получавших антибиотик. При этом было показано, что через 3 часа после начала лечения в сыворотке крови концентрация его составляет в среднем $1,53 \pm 0,47$ мкг/мл, постепенно повышается после повторного приема лекарственного препарата и через 24 часа достигает $3,54 \pm 0,58$ мкг/мл. В последующие дни лечения индивидуальные колебания были в пределах 2,7–8,0 мкг/мл ($M \pm m = 4,73 \pm 0,39$ мкг/мл), что превышает средние терапевтические величины, наблюдаемые при назначении тетрациклина по апробированным курсовым методам.

Сроки регресса сифилидов. Бледные трепонемы переставали определяться в среднем через $50,5 \pm 5,8$ часа при первичном сифилисе и через $53,1 \pm 6,7$ часа при вторичном свежем, при всех формах – через $51,8 \pm 2,2$ часа. Эпителизация эрозивных твердых шанкров завершалась через $6,4 \pm 0,7$ дня, рассасывание инфильтратов – через $15,5 \pm 2,1$ дня, рубцевание язвенных твердых шанкров – через $10,7 \pm 0,9$ дня, рассасывание инфильтратов – через $27,5 \pm 3,5$ дня. Разрешение розеолезной сыпи происходило через $4,7 \pm 0,6$ дня, папул в области гениталий – через $9,2 \pm 2,0$ дня, на коже туловища – через $9,0 \pm 4,6$ дня, на ладонях и подошвах – через 14,2 дня. Регионарные лимфатические узлы подвергались инволюции в течение $25,8 \pm 2,1$ дня.

Реакцию обострения наблюдали у 69,2% больных; повышение общей температуры тела достигало $37,5-39,6^\circ \text{C}$, сопровождалось недомоганием, ознобом, головной и мышечными болями, длилось от нескольких часов до 1,5–2,5 суток.

Негативацию результатов КСР наблюдали у всех больных, причем раньше отрицательными становились результаты РСК с неспецифическим антигеном и осадочных реакций, позже – РСК с кардиолипновым (через $32,6 \pm 4,1$ дня при первичном соропозитивном и $77,6 \pm 8,5$ дня при вторичном свежем сифилисе) и трепонемным антигеном (через $37,6 \pm 4,2$ и $78,5 \pm 7,3$ дня соответственно).

Примечательно также, что из 15 больных с положительными результатами в РИТ через 5 лет после лечения вибрамицином отрицательные результаты этого теста получены у 10 (66,7%), степень иммобилизации трепонем понизилась до 47% у 2, до 79–80% у 3 больных. В РИФ-200 положительными до лечения были сыворотки крови 23 пациентов, негативацию их наблюдали в 14 (60,9%), понижение позитивности до ++ – в 9 случаях. РИФ-абс, как более чувствительный тест, с этими сыворотками крови показала 12 положительных результатов.

До лечения у всех больных свежими формами сифилиса выявлено нарушение функции печени в отношении синтеза сывороточных белков и изменение соотношения ферментов в сторону усиления анаэробного гликолиза. Последовательное проведение 1–3 курсов терапии вибрамицином вызывало тенденцию к нормализации ряда биохимических показателей: сулемовой и тимоловой проб, содержания белковых фракций, соотношения различных изоферментов лактатдегидрогеназы, хотя большинство из них к моменту окончания лечения не достигало контрольных величин. Проведенные исследования свидетельствуют об отсутствии негативного влияния предложенного метода лечения на функцию печени.

Таким образом, сроки регресса сифилидов, негативация положительных результатов в КСР в 100% случаев, отсутствие клинических и серологических рецидивов при наблюдении до 5 лет, негативация по-

казателей специфических серологических тестов РИТ (66,7%) и РИФ-200 (60,9%) наряду с удовлетворительной переносимостью позволили нам оценить предложенный метод лечения как высокоэффективный и безопасный для применения. На последующем этапе работы мы приступили к разработке однокурсового метода лечения этим антибиотиком.

Результаты лечения больных свежими формами сифилиса доксициклином в сочетании с экстрактом плаценты.

Концентрацию доксициклина в процессе лечения изучали у 34 больных, при этом пробы крови брали перед приемом очередной дозы антибиотика. В зависимости от индивидуальных особенностей уровень доксициклина в сыворотке крови был в пределах 2,4–6,5 мкг/мл ($M \pm m = 3,74 \pm 0,10$ мкг/мл), причем не выявлено зависимости содержания препарата от массы тела больного и длительности терапии.

Бледные трепонемы переставали обнаруживать в первые 2 суток лечения у 70,4% больных, средние показатели при первичных формах составляли $42,9 \pm 1,9$ часа, при вторичном свежем – $48,3 \pm 2,8$ часа, при всех формах – $45,4 \pm 1,6$ часа. Эрозивные твердые шанкры эпителизировались через $5,9 \pm 0,4$ дня, инфильтраты рассасывались через $16,2 \pm 1,0$ дня, язвенные твердые шанкры рубцевались через $7,8 \pm 0,6$ дня, инфильтраты рассасывались через $20,1 \pm 1,0$ дня. Розеолезные высыпания разрешались через $5,5 \pm 0,3$ дня, папулезные в области гениталий – через $8,9 \pm 1,2$ дня, на коже туловища – через $8,4 \pm 1,3$ дня, ладоней и подошв – через $10,0 \pm 0,9$ дня. Инволюция явлений регионарного склераденита завершалась через $24,9 \pm 0,9$ дня.

Реакцию обострения в начале терапии наблюдали в 55,1% случаев, причем наиболее часто – при первичном серопозитивном сифилисе. Начинаясь она в первые сутки лечения, длительность ее при первичном серопозитивном сифилисе составляла в среднем $36,2 \pm 8,0$ часа, при вторичном свежем – $41,0 \pm 10,2$ часа.

При изучении сывороток крови больных в КСР установлено, что при первичном серопозитивном сифилисе большее диагностическое значение имеет РСК с трепонемным и кардиолипиновым антигенами (96,2% и 75,0% положительных результатов соответственно), меньшее РСК с неспецифическим антигеном и обе осадочные реакции (67,3%, 53,8% и 55,8% соответственно). При вторичном свежем сифилисе чувствительность всех реакций стандартного комплекса была в пределах 98,1–100%. Титры реагинов при первичном серопозитивном сифилисе составляли в среднем 1:50,8, при вторичном свежем – 1:115. При постановке МР определено 95,3% положительных результатов, средние титры преципитирующих антител – 1:24,5 и 1:50,2 при этих же формах сифилиса соответственно. В РИТ получено 48,1% положительных результатов при первичном серопозитивном и 94,2% – при вторичном свежем сифилисе. Показаны высокие диа-

гностические возможности РИФ-абс и РИГА при всех формах – 99,1 % и 98,1 % положительных результатов.

По окончании специфического лечения наблюдали негативацию результатов осадочных реакций через $36,6 \pm 3,4$ и $36,9 \pm 3,4$ дня при первичном серопозитивном сифилисе и $50,9 \pm 3,2$ и $52,3 \pm 3,4$ дня при вторичном свежем, в РСК с неспецифическим антигеном – через $36,4 \pm 3,3$ и $63,5 \pm 4,5$ дня соответственно, позже других негативация наступала в РСК с кардиолипиновым ($40,3 \pm 3,2$ и $74,8 \pm 3,5$ дня) и трепонемным ($46,8 \pm 3,0$ и $70,2 \pm 3,0$ дня) антигенами. При наблюдении в течение 1,5–2 лет случаев клинических и серологических рецидивов заболевания не установлено, что наряду с хорошими результатами регресса сифилидов свидетельствует о высокой эффективности терапии по данному методу. Помимо этого в ряде случаев отмечена положительная динамика результатов специфических серологических тестов. В РИТ исчезновение иммобилизинов в сыворотке крови наблюдали у 51,9% обследованных больных при первичном серопозитивном и 29,4% при вторичном свежем сифилисе, в остальных случаях отмечено понижение их количества. В РИФ-абс негативация результатов определена у 44,7% больных сифилисом первичным серопозитивным и 11,1% – вторичным свежим. В РИГА выявлено снижение позитивности в большем проценте случаев, чем в РИФ-абс: в 67,7% при первичном серопозитивном и 58,3% случаев при вторичном свежем сифилисе, что позволяет использовать ее в комплексе с РИТ и РИФ-абс для контроля излеченности больных.

Выводы

1. Разработан и клинически апробирован укороченный однокурсовой метод лечения больных свежими формами сифилиса, заключающийся в назначении доксицилина внутрь по 0,1 г 3 раза в день в течение 20 дней при первичном серонегативном, 25 дней при первичном серопозитивном, 30 дней при вторичном свежем сифилисе и одновременном применении в течение всего курса экстракта плаценты подкожно по 1 мл. Данный метод сокращает сроки лечения больных свежими формами сифилиса при непереносимости препаратов пенициллина в 4,5–7 раз по сравнению с курсовыми методами терапии олететрином и эритромицином.

2. Сроки регресса клинических проявлений у больных, негативация результатов КСР в 100% случаев (в среднем через 37,6–46,8 дня при первичном серопозитивном и 74,8–78,5 дня при вторичном свежем сифилисе), отсутствие серорезистентности, клинических и серологических рецидивов в течение 1,5–5 лет свидетельствует о высокой эффективности разработанных резервных методов лечения: однокур-

сового доксициклином в сочетании с экстрактом плаценты и укороченного курсового вибрамицином.

3. В сыворотке крови больных свежими формами сифилиса в процессе лечения перед приемом очередной дозы антибиотика внутрь обеспечивается концентрация доксициклина в среднем $3,74 \pm 0,10$ мкг/мл и вибрамицина $4,73 \pm 0,39$ мкг/мл, что в обоих случаях превышает средние терапевтические уровни тетрациклиновых препаратов при сифилисе.

Поддержание в сыворотке крови высокого уровня вибрамицина в течение повторных 20-дневных курсов не оказывает негативного влияния на основные показатели функции печени у больных свежими формами сифилиса.

4. Экспериментальные исследования, проведенные на 99 кроликах, показали, что внутримышечное введение эритромицина фосфата в дозах 1,5 и 3 мг/кг массы через 4 часа в течение 7 суток приводит к бактериологической излеченности зараженных сифилисом кроликов, в то время как применение вибрамицина внутрь в суточных дозах 5 и 10 мг/кг массы излеченности не обеспечивает, что обусловлено низкими концентрациями антибиотика в сыворотке крови животных.

Внедрение в практику результатов научных исследований.

1. Однокурсовой метод лечения больных свежими формами сифилиса доксициклином в сочетании с экстрактом плаценты включен в проект новой инструкции по лечению больных сифилисом.

2. Курсовой метод лечения вибрамицином и однокурсовой доксициклином в сочетании с экстрактом плаценты используются при лечении больных в городской клинической больнице № 14 им. В.Г. Короленко, КВД № 3 г. Москвы; только однокурсовой метод лечения внедрен в городском КВД № 1 г. Донецка и Рязанском областном КВД.

3. Получено удостоверение на рационализаторское предложение «Способ лечения больных свежими формами сифилиса» № 149 от 21.10.83.

4. Подана заявка на предполагаемое изобретение «Способ лечения больных свежими серопозитивными формами сифилиса» № 3853598/14 (021857) от 08.02.85.

Список опубликованных работ по теме диссертации

1. Ближайшие результаты лечения экспериментального сифилиса кроликов аминоксом, метациклином и вибрамицином // Вестник дерматол. венерол. – 1981. – С.28–30 (в соавт.).

2. Разработка методов лечения и изыскание новых средств терапии сифилиса в эксперименте // Тез. докл. пленума правления Всесо-

юзн. об-ва дерматовенерологов (Таллин, 1981). – М., 1982. – С.45–46 (в соавт.).

3. К вопросу о лечении свежих форм сифилиса вибрамицином // Там же. – С.58–59.

4. Опыт лечения больных свежими формами сифилиса вибрамицином // Вестник дерматол. венерол. – 1983. – № 8. – С.33–35 (в соавт.).

5. Применение эритромицина фосфата для лечения экспериментального сифилиса у кроликов // Там же. – 1984. – № 2. – С. 68–71.

6. Динамика биохимических показателей у больных свежими формами сифилиса при лечении вибрамицином // Материалы 3-й Респ. науч. конф. молодых дерматовенерологов Грузии. – Тбилиси, 1984. – С.28–29.

7. Динамика результатов серологических реакций в процессе стационарного лечения больных сифилисом // Тез. докл. 8-го Всесоюзн. съезда дерматовенерологов (Ставрополь, 11–13 сент. 1985 г.) – М., 1985, – Ч. П. С.417 (в соавт.).

8. Диагностическая ценность различных серологических реакций при свежих формах сифилиса // Материалы 5-й Респ. науч. конф. дерматовенерологов, посвящ. 50-летию науч. кожно-венерол. ин-та (28–30 нояб. 1985 г.). Тбилиси. 1985. С.160–162 (в соавт.).

9. Динамика некоторых показателей функции денатурация вибрамицина в процессе лечения им больных свежими формами сифилиса // Вестник дерматол. венерол. – 1986. №14, – С.67–72 (в соавт.).

Л. Д. БУТОВЕЦКИЙ

**Тканевая терапия
некоторых кожных болезней**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Фрунзе 1950

Клиника кожно-венерических болезней Киргизского государственного медицинского института

В настоящее время одним из широко распространенных методов неспецифического лечения является метод тканевой терапии, предложенный и разработанный акад. В. П. Филатовым в 1933 году.

Идея тканевой терапии родилась на почве пересадки роговицы.

Впервые пытались пересаживать роговицу от человека человеку еще свыше 100 лет назад, однако попытки прежних авторов почти всегда заканчивались неудачей.

Начиная с 1923 года акад. Филатов со своими учениками достиг значительных результатов в научно-практической разработке проблемы пересадки роговицы.

Блестящие успехи акад. Филатова и его школы по пересадке роговицы, а затем при лечении различных заболеваний организма консервированными тканями явились достоянием мировой науки.

Сущность метода тканевой терапии заключается в том, что в организм больного вводят различные ткани животного или растительного происхождения, подвергнув их предварительно консервации в условиях, затрудняющих течение в них нормальных физиологических процессов.

По мнению акад. Филатова, в ответ на условия, затрудняющие жизнедеятельность тканей, в последних вырабатываются какие-то высокоактивные вещества, которые при введении в организм больного играют роль стимуляторов и регуляторов биохимических процессов и стимулируют организм к процессам рассасывания и регенерации.

Акад. Филатов называет их «продуктами переживания», «факторами консервации» или «биогенными стимуляторами».

Основным условием образования биогенных стимуляторов является консервация на холоду при температуре $+2-4^{\circ}\text{C}$ для животных тканей и консервация в темноте – для тканей растительного происхождения.

Для целей тканевой терапии применяют имплантацию консервированной кожи, плаценты, брюшины, слизистых оболочек, мышц, хрящей и т. д. Можно с успехом использовать материал растительного происхождения, а также различные дериваты консервированных тканей в виде экстрактов, эмульсий или порошков.

Согласно указаниям акад. Филатова, используемые материалы для тканевой терапии не обладают специфическим действием на патологические процессы, поэтому вид применяемого материала не имеет принципиального значения.

Применяемые материалы для тканевого лечения можно подвергать автоклавизации, они при этом не теряют своих лечебных свойств и становятся вполне безопасными в смысле внесения инфекции.

Кроме консервированных и автоклавированных тканей, применяют еще ткани, обработанные 2% раствором хлорацета (Краузе), инъекции обработанной 2% раствором хлорамина крови человека или животного (Полиевктов), сухие препараты, изготовленные по методу Н. С. Харченко. Скосогоренко предложил, вместо многократных подсадов по методу акад. Филатова, создание длительно действующего источника – «кожного конуса» или закрытого некробиотического очага.

Вопрос о механизме действия препаратов тканевой терапии еще остается невыясненным.

По теории акад. Филатова, действующим началом препаратов тканевой терапии являются «биогенные стимуляторы», образующиеся при хранении тканей на холоду в результате их биохимической перестройки.

Будучи введены в организм тем или другим способом, они вызывают усиление клеточного метаболизма, повышают энергетический уровень ферментативных реакций организма, что ведет к повышению физиологических функций организма и к выздоровлению.

Краузе считает, что обработанные хлорацетом ткани легко подвергаются протеолизу. Продукты протеолиза усиливают ферментативные реакции организма, действуют стимулирующим образом на регенеративные процессы.

По мнению Краузе, продукты протеолиза, всасываясь в кровь, повышают макрофагическую функцию активной мезенхимы и оказывают воздействие на вегетативную нервную систему.

Механизм положительного действия «кожного конуса», предложенного Скосогоренко, заключается в том, что совершающиеся в нем некробиотические процессы в результате голодания лоскута доставляют организму стимулирующие продукты распада. Продукты клеточного распада оказывают тонизирующее влияние на симпатическую нервную систему. Это вызывает перегруппировку внутринервных отношений, что, согласно теории акад. Сперанского, ведет к ликвидации патологического процесса.

По мнению Гамалея, стимулирующее действие препаратов тканевой терапии принадлежит гиалуроновой кислоте, которая входит в состав многих тканей и жидкостей организма и особенно в большом количестве находится в стекловидном теле глаз.

Харченко считает, что действующим началом сухой плаценты являются ферменты каталаза и дегидрогеназа, гормоны фолликулин, пролай А и прогестерон.

Эффективность тканевого лечения при разнообразных заболеваниях организма с различной этиологией и патогенезом свидетельствует о том, что этот метод является методом неспецифической терапии.

В своей работе мы ставили себе задачу изучить эффективность метода тканевой терапии при некоторых кожных болезнях и выяснить механизм действия тканевых препаратов.

Для тканевого лечения мы пользовались имплантацией трупной консервированной кожи и водным экстрактом консервированной плаценты.

Имплантацию консервированной кожи мы производили в подключичной области справа или слева.

Кожа и подкожная клетчатка в этом месте анестезировалась 5-10 см³ ½% или 1% раствора новокаина, затем скальпелем делали разрез величиной 1,5-2 см, до подкожной жировой клетчатки. В разрез вставляли тупоконечные ножницы и, раздвигая бранши ножниц, делали карман в подкожной клетчатке. В этот карман вкладывался кусочек консервированной и автоклавированной кожи размером 1,5-2 см². На разрез накладывали два-три шва, смазывали раствором бриллиантовой зелени или раствором йода и делали наклейку. Швы снимались через 5-6 дней.

Экстракт плаценты мы готовили в Киргизском институте эпидемиологии и микробиологии по инструкции, предложенной акад. В. П. Филатовым.

Курс лечения состоял из 25-30 инъекций экстракта по 2 мл под кожу или внутримышечно. Повторный курс назначался через месяц. При повышенной чувствительности у больных к этому препарату мы добавляли к экстракту ¼ мл 0,5% раствора новокаина.

Больные лечение переносили хорошо, осложнений не было.

Все больные подвергались общепринятому клиническому обследованию до и после лечения.

Мы также пытались выяснить механизм действия тканевой терапии.

С этой целью мы изучали у больных состояние вегетативной нервной системы, состояние физиологической системы соединительной ткани и углеводный обмен.

Для определения состояния вегетативной нервной системы мы изучали у больных рефлекс Ашнера, клиностатическую и ортостатическую пробы. Одновременно ставили фармакодинамическую пробу с адреналином и гистамином (проба Брейтмана).

Для определения состояния физиологической системы соединительной ткани мы пользовались кожной пробой Кавецкого.

Углеводный обмен изучался нами при помощи сахарных кривых.

Под нашим наблюдением находились 150 больных с различными кожными заболеваниями.

Тканевая терапия проведена 45 больным псориазом, 23 больным туберкулезом кожи, 26 больным нейродермитами и кожным зудом,

17 больным экземой, 16 больным с трофическими и незаживающими язвами и 23 больным с другими хроническими дерматозами.

Подсадки консервированной кожи сделаны 96 больным. 30 больных получили инъекции экстракта консервированной плаценты, трое – инъекции экстракта консервированных в темноте листьев алоэ, и 21 больному проведено комбинированное лечение подсадками консервированной и автоклавированной кожи и инъекциями экстракта консервированной плаценты.

При назначении повторных подсадов мы руководствовались результатом первых двух подсадов. Если эффекта от двух подсадов не было, то подсадки больше не производились.

Метод тканевой терапии оказался весьма эффективным при лечении псориаза. Лучше поддавались лечению универсальные формы псориаза.

Из 45 больных псориазом, подвергнутых тканевой терапии, у 30 больных (66,6%) отмечено клиническое выздоровление, у 11 (24,4%) – улучшение процесса, не было эффекта у 4 больных.

Исследование вегетативной нервной системы у 30 больных до и после лечения показало, что после лечения тканевыми препаратами тонус вагуса у всех больных пришел к норме (до лечения нарушение тонуса было у 8 больных из этих 30).

Тонус симпатической нервной системы пришел к норме у 12 больных, понизилась возбудимость тонуса у 6 (до лечения у 27 больных отмечалось возбуждение симпатической нервной системы).

Тонус парасимпатической нервной системы пришел к норме у 15 больных (до лечения у 20 больных отмечалось возбуждение парасимпатической нервной системы).

Таким образом, у всех больных псориазом после лечения произошла нормализация тонуса блуждающего нерва, у большинства больных понизилась возбудимость симпатической и парасимпатической нервной системы.

Определение состояния физиологической системы соединительной ткани у 30 больных до и после лечения показало, что у 10 больных после лечения показатель состояния физиологической системы соединительной ткани пришел к норме, у 2 он стал выше, чем до лечения, у 3 больных, у которых до лечения имело место раздражение активной мезанхимы, показатель ее пришел к норме (до лечения у 15 из этих 30 больных показатель был ниже нормы и у 3 выше нормы).

Таким образом, у 66,6% больных повысилась активность физиологической системы соединительной ткани.

Исследование углеводного обмена у 25 больных до и после лечения показало, что у 12 больных – 75% сахарные кривые стали нормальной конфигурации.

Изучение вегетативной нервной системы, физиологической системы соединительной ткани и углеводного обмена у 26 больных, у которых наблюдалось улучшение псориаза после тканевого лечения, показало, что наряду с улучшением патологического процесса у всех больных произошла нормализация тонуса вагуса, у 65,3% больных понизилось возбуждение симпатической нервной системы, а у 76,4% больных снизилось возбуждение парасимпатической нервной системы. У всех больных повысилась активность физиологической системы соединительной ткани, у 83,3% больных сахарные кривые стали нормальной конфигурации.

Исследование крови у 16 больных после тканевого лечения показало, что в ряде случаев происходит снижение лейкоцитоза и РОЭ до нормальных цифр, повышается количество моноцитов.

Эти изменения совпадали с улучшением клинической картины.

Мы изучали действие тканевой терапии у 23 больных туберкулезом кожи.

Наши наблюдения над этими больными показали высокую эффективность этого метода.

Из 23 больных, леченных тканевыми препаратами, у 6 наступило клиническое выздоровление, у 13 отмечено значительное улучшение процесса, улучшение было у 3 больных, и не было эффекта у одного больного.

Таким образом, у 22 больных (95,6%) получены в различной степени положительные результаты от тканевой терапии.

Наши наблюдения показали, что при скрофулодерме лучшие результаты получаются от инъекции экстракта консервированной плаценты. Подсадки консервированной кожи более эффективны при язвенных формах волчанки и при поражениях слизистых оболочек.

Исследование вегетативной нервной системы у 20 больных до и после лечения показало, что тонус вагуса пришел к норме у 8 больных (до лечения он был нарушен у 9 из этих 20 больных).

Тонус симпатической нервной системы пришел к норме у 7 больных (до лечения было возбуждение тонуса у 14 больных). Тонус парасимпатической нервной системы пришел к норме у 12 больных (до лечения у 13 больных было возбуждение парасимпатической нервной системы).

Определение состояния физиологической системы соединительной ткани у 19 больных до и после лечения показало, что у 7 больных после лечения показатель ее состояния пришел к норме, у 2 больных показатель стал выше, чем до лечения (до лечения у 10 больных показатель кожной пробы был ниже нормы и у 2 выше нормы).

Сахарные кривые после лечения стали нормальной конфигурации у 5 больных (до лечения они были патологическими у этих 5 больных).

Картина крови после тканевого лечения резко улучшилась: увеличилось количество эритроцитов, повысился процент гемоглобина, снизился лейкоцитоз и РОЭ до нормальных цифр, лейкоцитарная формула пришла к норме.

Нормализация тонуса вегетативной нервной системы, повышение активности физиологической системы соединительной ткани, нормализация углеводного обмена и изменения со стороны крови совпадали с улучшением клинической картины.

Тканевая терапия проведена 26 больным нейродермитами и кожным зудом.

Лучше поддавались лечению больные с распространенными формами нейродермита и кожным зудом.

Из 26 больных у 10 отмечено клиническое выздоровление, у 7 – значительное улучшение, и улучшение было у 4 больных. У трех больных улучшение было временным и через 2-3 месяца наступил рецидив. Не было эффекта от тканевого лечения у 2 больных.

Исследование вегетативной нервной системы до и после лечения у 16 больных нейродермитами и кожным зудом, у которых наступило улучшение после тканевого лечения, показало, что тонус вагуса пришел к норме у 6 больных (до лечения тонус был нарушен у 7 больных).

Тонус симпатической нервной системы пришел к норме у 9 больных, понизилось возбуждение тонуса у трех (до лечения у 15 больных было возбуждение симпатической нервной системы). Тонус парасимпатической нервной системы пришел к норме у 4 больных, понизилась возбудимость тонуса у 4 (до лечения у 10 больных наблюдалось возбуждение и у одного угнетение тонуса парасимпатической нервной системы).

Со стороны физиологической системы соединительной ткани у 4 больных после лечения показатель ее состояния пришел к норме; у двух больных, у которых было раздражение активной мезенхимы, показатель ее реактивности пришел к норме (до лечения у 7 из 16 больных было угнетение и у двух раздражение физиологической системы соединительной ткани).

Исследование углеводного обмена показало, что у всех обследованных больных с улучшением процесса после лечения сахарные кривые стали нормальной конфигурации.

Таким образом, у большинства больных нейродермитом и кожным зудом, у которых отмечено улучшение процесса, происходит нормализация тонуса вегетативной нервной системы, больше чем у половины больных повышается активность физиологической системы соединительной ткани, нормализуется углеводный обмен.

У 3 больных этой группы, у которых не отмечен эффект после тканевого лечения, возбудимость симпатической и парасимпатической нервной системы не понижалась, а, наоборот, повышалась. Со стороны физиологической системы соединительной ткани и углеводного обмена сдвигов у них отметить не удалось.

Со стороны крови после лечения тканевыми препаратами закономерных сдвигов не отмечено.

Лечение тканевыми препаратами проведено 17 больным экземой.

В результате проведенной терапии наступило клиническое выздоровление у 7 больных, значительное улучшение процесса – у 7, у 3 больных, страдавших микробной экземой, не было эффекта от проведенного лечения.

Исследование вегетативной нервной системы до и после лечения у 12 больных с улучшением после тканевого лечения показало, что тонус симпатической нервной системы пришел к норме у 8 больных, понизилась возбудимость тонуса у 2 (до лечения у 11 больных было возбуждение симпатической нервной системы). Тонус парасимпатической нервной системы пришел к норме у 5 больных, понизилась возбудимость тонуса у 5 больных (до лечения у 12 больных было возбуждение парасимпатической нервной системы).

У этой же группы больных показатель состояния физиологической системы соединительной ткани пришел к норме у 4 больных, у 2 больных, у которых до лечения показатель кожной пробы был выше нормы, после лечения пришел к норме.

Эти изменения совпадали с улучшением патологического процесса.

Со стороны углеводного обмена у этой группы больных заметных изменений не отмечено.

У 2 обследованных больных с неудачей от тканевого лечения не изменилось возбуждение симпатической и парасимпатической нервной системы. Физиологическая система соединительной ткани осталась в состоянии угнетения, сахарные кривые остались патологическими.

Характерных сдвигов со стороны крови у этих больных после лечения установить не удалось.

Исключительно хорошее действие оказали препараты тканевой терапии на заживление трофических и длительно не заживающих язв.

Из 16 больных, находившихся под нашим наблюдением, у 12 отмечено клиническое выздоровление, у 2 – значительное улучшение, незначительное улучшение было в одном случае, и не было эффекта у одного больного.

Хороший результат от тканевой терапии получен в одном случае предраковой язвы на коже кисти и у одного больного с язвенным пиохронитом в области щеки. Не получен эффект у одного больного с рентгеновской язвой.

Состояние вегетативной нервной системы до и после лечения изучено у 13 больных.

После лечения тонус вагуса пришел к норме у 4 больных (до лечения отмечалось нарушение тонуса у 4 больных).

Тонус симпатической нервной системы пришел к норме у 5 больных (до лечения у 6 больных было возбуждение и у 2 угнетение тонуса). Тонус парасимпатической нервной системы пришел к норме у 4 больных (до лечения у 10 больных было возбуждение и у 2 угнетение тонуса).

Показатель состояния физиологической системы соединительной ткани у этой группы больных после лечения пришел к норме у 7 человек (до лечения показатель был ниже нормы у 8 из 13 больных).

Сахарные кривые после лечения тканевыми препаратами стали нормальной конфигурации у всех больных, где они были патологическими до лечения.

Таким образом, после тканевой терапии у всех больных этой группы наступила нормализация тонуса блуждающего нерва и улучшение углеводного обмена. Понижение возбудимости симпатической нервной системы отмечено у половины больных. У части больных после лечения снизилось возбуждение парасимпатической нервной системы.

У большинства больных после лечения отмечено повышение активности физиологической системы соединительной ткани.

Эти сдвиги со стороны вегетативной нервной системы, физиологической системы соединительной ткани и углеводного обмена совпадали с улучшением патологического процесса.

Со стороны крови после лечения отмечается снижение РОЭ и повышение количества моноцитов, что свидетельствует о стимуляции физиологической системы соединительной ткани.

Тканевая терапия проведена 23 больным с другими дерматозами.

Мы наблюдали 7 больных с выпадением волос, 4 больных с красной волчанкой, 3 больных с лейшманиозом кожи, 2 больных склеродермией, 2 больных с флегмонозным акне, 2 больных с эпидермофитией ладоней и стоп и эпидермофитидами одного больного с хроническим фурункулезом, одного – с саркоматозом кожи, одного – с болезнью Дарье.

Хорошие результаты от тканевой терапии получены при лейшманиозе кожи у 3 больных. У 2 из них наступила полная ликвидация патологического процесса, у одного – значительное улучшение.

Ободряющие результаты получены при лечении очаговой склеродермии, хронического фурункулеза, флегмонозного акне, саркоматоза кожи и болезни Дарье.

Не получен эффект от тканевого лечения при выпадении волос и красной волчанке.

Исследование вегетативной нервной системы у 133 больных с различными кожными заболеваниями показало, что у 31 больного (23,3%) было возбуждение вагуса, у 12 больных (9,1%) угнетение тонуса, у 90 больных (67%) тонус был в пределах нормы.

У 104 больных (78%) отмечено возбуждение симпатической нервной системы, угнетение тонуса – у 4 и нормальный тонус – у 25 больных.

У 88 больных (66,1%) отмечалось возбуждение парасимпатической нервной системы, угнетение тонуса было у 8 больных, и у 37 больных тонус был в пределах нормы.

Определение состояния физиологической системы соединительной ткани у 130 больных показало, что у 67 больных (51,5%) показатель ее состояния был ниже нормы, у 17 больных (13,1%) показатель был выше нормы и у 46 больных (35,4%) показатель ее состояния был в пределах нормы.

Изучение сахарных кривых у 105 больных с различными кожными заболеваниями показало, что у 58 больных (55,2%) углеводный обмен был нарушен, у 47 больных (44,8%) сахарные кривые были нормальной конфигурации.

Эти данные показывают, что при различных кожных заболеваниях имеется тесная связь между патологическим процессом и состоянием вегетативной нервной системы, физиологической системы соединительной ткани и углеводным обменом.

Состояние вегетативной нервной системы, изученное до и после лечения у 100 больных с различными кожными заболеваниями, показало, что у 30 больных – 93,7% тонус вагуса пришел к норме (до лечения тонус его был нарушен у 32 больных). Тонус симпатической нервной системы пришел к норме у 43 больных – 53%, понизилась возбудимость симпатической нервной системы у 12 больных – 14,8% (до лечения у 81 больного имелось возбуждение симпатической нервной системы).

Тонус парасимпатической нервной системы пришел к норме у 45 больных – 63,3%, понизилась его возбудимость у 9 больных – 12,6% (до лечения у 71 больного отмечено возбуждение парасимпатической нервной системы).

Определение состояния физиологической системы соединительной ткани у 100 больных до и после лечения показало, что показатель ее состояния пришел к норме у 38 больных – 74,5%, стал выше,

чем до лечения, у 8-15,6%, уменьшился после лечения у 10 больных (до лечения у 51 больного показатель ее состояния был ниже нормы, у 13 больных – выше нормы и у 36 больных – в пределах нормы).

Следовательно, после лечения тканевыми препаратами у подавляющего большинства больных происходит повышение активности физиологической системы соединительной ткани.

Изучение сахарных кривых у 70 больных до и после лечения показало, что у 25 больных – 80,6% они стали нормальной конфигурации, у 5 больных они стали патологическими и у 40 больных сахарные кривые не изменились (до лечения у 31 больного были патологические сахарные кривые).

Эти данные показывают, что после лечения тканевыми препаратами у большинства больных происходит нормализация тонуса блуждающего нерва, снижается возбудимость симпатической и парасимпатической нервной системы. У подавляющего большинства больных после лечения повышается активность физиологической системы соединительной ткани и нормализуется углеводный обмен.

Анализ данных о состоянии вегетативной нервной системы у 90 больных, у которых наблюдался хороший терапевтический эффект после тканевого лечения, показал, что у 26 больных – 89,7% тонус вагуса пришел к норме (до лечения нарушение тонуса было у 29 больных).

Тонус симпатической нервной системы пришел к норме у 39 больных – 58,2%, понизилось возбуждение тонуса у 12 больных – 17,8% (до лечения у 67 больных отмечалось возбуждение, и у 2 – угнетение тонуса симпатической нервной системы).

Тонус парасимпатической нервной системы пришел к норме у 35 больных – 54,7%, понизилась возбудимость тонуса у 12 больных – 18,9% (до лечения у 64 больных было возбуждение и у 3 угнетение тонуса парасимпатической нервной системы).

Исследование состояния физиологической системы соединительной ткани у 90 больных этой группы до и после лечения показало, что у 33 больных – 73,3% показатель состояния физиологической системы соединительной ткани пришел к норме, у 5 больных он стал выше чем до лечения (до лечения у 45 больных показатель состояния физиологической системы соединительной ткани был ниже нормы).

Изучение сахарных кривых у 65 больных показало, что после тканевого лечения у 24 больных – 70,7% они стали нормальной конфигурации (до лечения они были патологическими у 34 больных).

Исследование тонуса вегетативной нервной системы у 10 больных после лечения, у которых не получен эффект от тканевой тера-

пии, показало, что тонус вагуса пришел к норме у одного больного (до лечения тонус был нарушен у 2 больных).

Тонус симпатической нервной системы пришел к норме у 2 больных, появилось возбуждение симпатической нервной системы у 2 больных (до лечения у 5 больных было возбуждение, и у одного – угнетение тонуса симпатической нервной системы).

Тонус парасимпатической нервной системы после лечения пришел к норме у 3 больных, появилось возбуждение тонуса у 3 (до лечения у 7 больных было возбуждение и у 2 угнетение тонуса парасимпатической нервной системы).

Изучение состояния физиологической системы соединительной ткани у этой группы больных после лечения показало, что показатель ее состояния пришел к норме у 4 больных (до лечения у 7 больных показатель был ниже нормы и у 2 выше нормы).

Сахарные кривые были обследованы у 9 больных.

После лечения нормальные сахарные кривые отмечены у 2 больных (до лечения патологические сахарные кривые были у 6 больных).

Таким образом, эти данные показывают, что у большинства больных, у которых не наступило улучшения после тканевой терапии, заметных сдвигов в сторону нормализации тонуса вегетативной нервной системы, физиологической системы соединительной ткани и углеводного обмена не наступило.

Эти данные свидетельствуют о том, что патологические процессы, развивающиеся в коже, находятся в тесной взаимосвязи с состоянием вегетативной нервной системы, физиологической системы соединительной ткани и углеводным обменом.

Тканевые препараты, несомненно, оказывают нормализующее влияние при различных нарушениях тонуса вегетативной нервной системы, оказывают стимулирующее влияние на физиологическую систему соединительной ткани и регулируют углеводный обмен.

У большинства больных нормализация тонуса вегетативной нервной системы, повышение активности физиологической системы соединительной ткани и нормализация углеводного обмена совпали с улучшением клинической картины и, наоборот, у больных с отрицательным результатом после тканевого лечения нарушения со стороны вегетативной нервной системы, физиологической системы соединительной ткани и углеводного обмена в большинстве случаев оставались без изменения.

Это дает нам основание считать, что тканевые препараты вызывают перестройку нервной системы, повышают активность физиологической системы соединительной ткани и нормализуют углеводный обмен.

Окончательное выяснение механизма действия тканевых препаратов требует дальнейшего изучения.

На основании собственных наблюдений и литературных данных мы можем сделать следующие выводы:

1. Метод тканевой терапии, предложенный и разработанный акад. В. П. Филатовым, является эффективным методом лечения некоторых кожных заболеваний.

2. Метод тканевой терапии является простым и доступным. Его можно вполне применять в поликлинических условиях.

3. Наиболее эффективными препаратами являются консервированная и автоклавированная трупная кожа и экстракт консервированной плаценты.

4. При лечении псориаза действительными являются подсадки консервированной кожи, а также инъекции экстракта консервированной плаценты.

Под влиянием тканевого лечения у большинства больных снижается возбудимость симпатической и парасимпатической нервной системы, повышается активность физиологической системы соединительной ткани, нормализуется углеводный обмен, что совпадает с улучшением патологического процесса.

5. Метод тканевой терапии весьма эффективен при туберкулезе кожи. При скрофулодерме более эффективным является экстракт консервированной плаценты. Язвенные формы волчанки и слизистых оболочек лучше поддаются излечению подсадками консервированной кожи. Тканевые препараты у больных туберкулезом кожи снижают возбудимость симпатической и парасимпатической нервной системы, повышают активность мезенхимы и регулируют углеводный обмен, что совпадает с улучшением патологического процесса.

6. Хороший лечебный эффект оказывают препараты тканевой терапии при распространенных формах нейродермита и кожном зуде. Под влиянием лечения снижается возбудимость вегетативной нервной системы, особенно симпатического отдела, нормализуется углеводный обмен, и в ряде случаев повышается активность физиологической системы соединительной ткани.

7. Препараты тканевой терапии оказались эффективными при лечении хронических экзем. Нет эффекта у больных, страдающих микробной экземой. У данной группы больных после лечения снижается возбудимость симпатической и парасимпатической нервной системы, повышается активность физиологической системы соединительной ткани, что совпадало с улучшением клинической картины. Нормализации углеводного обмена у больных экземой не наступает.

8. Исключительно хорошее действие препараты тканевой терапии оказывают на заживление трофических и длительно не заживающих язв. После тканевой терапии у части больных наступает нормализация тонуса вегетативной нервной системы, главным образом, симпатического отдела. Почти у всех больных повышается активность физиологической системы соединительной ткани, улучшается углеводный обмен, что совпадает с улучшением патологического процесса.

9. Ободряющие результаты получены от тканевой терапии при лейшманиозе кожи и склеродермии.

10. Тканевая терапия не дает эффекта при красной волчанке.

11. Механизм действия препаратов тканевой терапии требует дальнейшего изучения.

Наши данные дают нам право считать, что препараты тканевой терапии оказывают нормализующее влияние на вегетативную нервную систему, повышают активность физиологической системы соединительной ткани и регулируют углеводный обмен, что совпадает с улучшением патологического процесса.

**ТКАНЕВАЯ ТЕРАПИЯ.
ПЛАЦЕНТА**

Раздел VI

**ВНУТРЕННИЕ
БОЛЕЗНИ.
ТЕРАПИЯ**

Ю.В. ЯКИМЕНКО

**Лечение острых
гнойно-деструктивных заболеваний
легких и плевры с использованием
перфузата и ткани плаценты**

14.00.27 – Хирургия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Томск 1999

Работа выполнена в Сибирском медицинском университете.

Научный руководитель:

Г.Ц. Дамбаев, доктор медицинских наук, профессор

Научный консультант:

В.С. Сиянов, доктор медицинских наук

Официальные оппоненты:

Б.И. Альперович, доктор медицинских наук, профессор

С.А. Коломиец, кандидат медицинских наук

Ведущая организация: Новосибирский медицинский институт

Защита состоялась 21.03.1999 на заседании диссертационного совета Д 084 28 02 при Сибирском медицинском университете.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Сибирского медицинского университета по адресу: г. Томск, пр. Ленина, 107.

Общая характеристика работы

Острые гнойно-деструктивные заболевания легких и плевры – одна из актуальнейших проблем современной пульмонологии. В последние годы число больных с гнойно-деструктивной патологией легких и плевры увеличилось, чаще встречаются осложненные формы абсцессов и гангрены легких. Сохраняется высокая летальность и высокий процент перехода заболеваний в хроническую форму.

Летальность в группе больных с острой гнойной деструкцией легких, по данным Е. А. Вагнера (1987), Ю. А. Муромского (1988), Д. Г. Мустафина (1993), Я. Н. Шойхета (1993), Karl A. Le Blanc (1984), J. Nwilo (1989), составляет от 7 до 25–30%, при осложненных формах – от 13,5 до 54%, а при распространенной гангрене легких достигает 90%.

Остаются неудовлетворительными результаты лечения острых гнойно-деструктивных заболеваний легких и плевры. По данным Л. Ц. Иоффе (1989), Я. Н. Шойхета (1991), А. Н. Лаптева (1996), переход в хроническую форму заболевания отмечается у 11–40% больных, осложненное течение встречается в 30–40% случаев. Временная инвалидизация отмечается в 30–40%, а стойкая потеря трудоспособности – у 7,1–9,7% больных. В зависимости от тяжести заболевания средние сроки лечения составляют от 36 ± 2 до 51 ± 3 суток (Д. Г. Мустафин, 1993).

Гнойно-деструктивные заболевания легких часто сопровождаются развитием осложнений, которые во многом определяют неблагоприятное течение заболевания и его исход. Наиболее часто встречаются осложнения со стороны плевральной полости – эмпиема плевры, пиопневмо-торака развиваются в 30–38%, бронхиальный свищ формируется в 13–25% случаев. Легочное кровотечение осложняет течение заболевания в 5–15%. Переход гнойного процесса на соседние анатомические образования (гнойный перикардит, флегмона грудной клетки) наблюдается в 5–6%. Сепсис, септико-пиемические абсцессы вне легочной локализации встречаются редко – до 1% (А. Н. Кабанов, 1985; Э. А. Гукасян, Д. Г. Мустафин, 1987; И. С. Колесников, Ю. А. Муромский, 1988; Л. Ц. Иоффе, 1989; В. Н. Васильев, Я. Н. Шойхет, 1991; А. Н. Лаптев, 1996; С. Hughes, 1991).

Анализ литературных данных показывает, что в настоящее время нет достаточно эффективных способов лечения гнойно-деструктивных заболеваний легких и плевры. Несмотря на разнообразие методов, все они не лишены недостатков ввиду низкой эффективности или ограниченной возможности использования. Отсюда следует, что необходимо продолжать поиск новых, более эффективных и экономичных способов лечения данной патологии.

Цель исследования:

Изучить возможность использования плаценты для местного и общего лечения больных с острыми гнойно-деструктивными заболеваниями легких и плевры.

Для достижения поставленной цели надлежало решить следующие задачи.

Задачи исследования:

1. Разработать методику получения перфузата плаценты, изучить его биохимический состав и биологическую активность.

2. Разработать методику приготовления и местного использования ткани плаценты для лечения ограниченных эмпием плевры с бронхоплевральным свищем.

3. Изучить влияние перфузата плаценты на течение эндогенной интоксикации у больных с гнойно-деструктивными заболеваниями легких и плевры.

4. Изучить изменения иммунной системы у больных с гнойно-деструктивными заболеваниями легких и плевры под воздействием перфузата плаценты.

5. Изучить возможность местного лечения ограниченных эмпием плевры с бронхоплевральным свищом.

Научная новизна:

Разработана методика приготовления перфузата и гомогената из ткани плаценты для лечения гнойно-деструктивных заболеваний легких и плевры.

Изучены особенности воздействия перфузата плаценты на организм больного, его влияние на показатели интоксикации и иммунный статус.

Впервые показана возможность использования гомогената ткани плаценты для лечения бронхиальных свищей. Научно обоснованы показания, методика и длительность проведения лечения.

Проведена сравнительная характеристика результатов лечения с контрольной группой больных.

Практическая значимость:

Результаты проведенного исследования расширяют возможности лечения гнойно-деструктивных заболеваний легких и плевры. Предложенные методы использования перфузата и ткани плаценты позволяют улучшить показатели эффективности лечения. Данные методы лечения не требуют значительных материальных затрат и отличаются простотой использования. Местное применение ткани плаценты как альтернативный способ лечения эмпием плевры с бронхиальным свищом позволяет избежать использование травматичных методов.

Внедрение:

Предложенные методы лечения острых гнойно-деструктивных заболеваний легких и плевры внедрены и используются в отделении грудной хирургии областной клинической больницы г. Томска и в клинике госпитальной хирургии Сибирского медицинского университета.

Результаты исследования используются при чтении лекций по гнойно-деструктивным заболеваниям легких и плевры на кафедре госпитальной хирургии Сибирского медицинского университета.

Основные положения, выносимые на защиту диссертации:

1. Перфузат плаценты характеризуется высоким содержанием ферментов антиоксидантной защиты и обладает антиокислительным свойством.

2. Использование перфузата плаценты при лечении эндотоксикоза у больных с гнойно-деструктивными заболеваниями легких и плевры приводит к ускорению темпов снижения уровня интоксикации уже в первой половине заболевания.

3. Перфузат плаценты при лечении гнойно-деструктивных заболеваний легких и плевры у больных со сниженными показателями иммунного статуса обладает иммуномодулирующим действием, увеличивает количество Т-лимфоцитов и снижает уровень ЦИК.

4. Использование измельченной ткани плаценты в лечении ограниченных эмпием плевры с бронхоплевральным свищом является альтернативным способом лечения, позволяющим в 65% случаев добиться выздоровления.

Апробация работы:

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на научно-практической конференции областной клинической больницы г. Томска в 1998 г. и на заседании Томского областного общества хирургов в 1999 г.

Структура и объем диссертации:

Диссертация состоит из введения, 6 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя использованной литературы, который включает 238 отечественных и 45 иностранных источников. Объем работы составляет 202 страницы машинописного текста, в том числе 26 таблиц и 98 рисунков.

Материалы и методы исследования

В период с 1994 по 1997 год в Областной клинической больнице г. Томска проведено обследование и лечение 60 больных с гнойно-деструктивными заболеваниями легких и плевры. Воз-

раст больных колебался от 19 до 68 лет, и в среднем составил $47,7 \pm 9,7$ года.

Сроки поступления в специализированное отделение от начала заболевания были от 2 суток до 1,5–2 месяцев и в среднем составили $16,4 \pm 5,7$ дня.

Опытная группа, в которой при лечении больных использовался перфузат плаценты, составила 30 человек – 6 женщин и 24 мужчины. У 9 больных была гнойная деструкция легкого, у 21 – эмпиема плевры, из них у 14 – с бронхоплевральным свищом. Двусторонний процесс отмечен у троих больных. Осложнения наблюдались у четверых больных, из них у двоих после дренирования плевральной полости развилась флегмона грудной клетки и у двоих – сепсис. Один больной умер в результате прогрессирования септических осложнений. При поступлении у 16 больных состояние расценивалось как тяжелое, у 14 – средней степени тяжести. Характеристика больных опытной группы представлена в таблице 1.

Таблица 1

Характеристика больных опытной группы

Нозология	Всего больн.	Муж.	Жен.	Осложнения		Умер
				сепсис	флегмона	
Деструкция легкого односторонняя (абсцесс, пневмония)	6	4	2	0	0	0
Деструкция легкого двухсторонняя (абсцесс, пневмония)	3	3	0	1	0	1
Эмпиема плевры без бронхиального свища	7	5	2	0	0	0
Эмпиема плевры с бронхиальным свищом	14	12	2	1	2	0
Итого	30	24	6	2	2	1

Перфузат плаценты использовался внутривенно в количестве 350–400 мл на курс лечения, от одной до трех инфузий с интервалом 10–14 суток. Перфузат вводился с учетом групповой принадлежности крови больного и плаценты. Перфузат использовали только после письменного согласия больного.

Контрольная группа составила 30 больных – 4 женщины и 26 мужчин. У 11 больных была гнойная деструкция легкого, у 19 – эмпиема плевры, из них у 12 – с бронхоплевральным свищом. Двусторонний процесс отмечен у двоих больных. Флегмона грудной стенки после

дренирования эмпиемы развилась у троих больных, сепсис у двоих. Умерло двое из них – один от массивного легочного кровотечения, другой в результате прогрессирования гнойно-септических осложнений. При поступлении тяжелое состояние наблюдалось у 15 больных, столько же больных поступило в состоянии средней степени тяжести.

Характеристика больных контрольной группы представлена в таблице 2.

Таблица 2

Характеристика больных контрольной группы

Нозология	Всего больн.	Муж.	Жен.	Осложнения		Умер
				сепсис	флегмона	
Деструкция легкого односторонняя (абсцесс, пневмония)	9	9	0	0	0	0
Деструкция легкого двухсторонняя (абсцесс, пневмония)	2	1	1	0	0	0
Эмпиема плевры без бронхиального свища	7	5	2	0	1	0
Эмпиема плевры с бронхиальным свищом	12	11	1	2	2	2
Итого	30	26	4	2	3	2

Лечение больных включало проведение антибактериальной терапии с учетом чувствительности микрофлоры, анамнестических данных и этиологии заболевания. Дезинтоксикационная терапия проводилась методом форсированного диуреза. Коррекция нарушений электролитного, белкового обмена и анемии проводилась путем введения соответствующих инфузионных и трансфузионных сред. Симптоматическая терапия включала использование бронхолитиков, отхаркивающих, десенсибилизирующих, общеукрепляющих и других препаратов.

Из 20 больных с гнойной деструкцией легкого у 13 проводился постуральный дренаж и санационные фибробронхоскопии. Четверым больным проводилась чрестрахеальная катетеризация дренирующего бронха с последующим введением антисептиков и ферментов через каждые 2–4 часа, двоим больным выполнялись трансторакальные пункции гнойно-деструктивных полостей, одному больному – трансторакальное дренирование.

Всем 40 больным с эмпиемой плевры проводилось закрытое дренирование плевральной полости. При возникновении флегмоны мяг-

ких тканей выполнялась операция *incisio*. В дальнейшем четверым больным требовалось выполнение временной окклюзии бронха и одному больному – проведение открытой торакастомии. Санация гнойных полостей осуществлялась антисептиками, антибиотиками и ферментными препаратами.

Собственная методика получения перфузата плаценты

Плаценту в асептических условиях забирали в роддоме у здоровых женщин, не позднее двух часов с момента родов. В стерильной емкости доставляли в операционную. Плаценту помещали в стерильный лоток, снаружи отмывали от сгустков крови физиологическим раствором хлорида натрия. После обработки пуповины по Гроссигу – Филончикову последнюю отсекали на расстоянии 5 см от места прикрепления к плаценте. После выделения сосудов пуповины в них вводили полихлорвиниловые катетеры, которые фиксировались узловыми швами. Сосудистое русло ткани плаценты отмывали от крови теплым физиологическим раствором хлорида натрия (36°C). Раствор в объеме 1 л нагнетали в артерии пуповины при помощи роликового насоса НПМ-1 со скоростью 70 мл в минуту. Промывная жидкость вытекала через пупочную вену.

После вымывания основной части крови из сосудистого русла плаценты начинали перфузию раствора реополиглюкина. Раствор нагнетался в артерии роликовым насосом со скоростью 70 мл в минуту и вытекал из пупочной вены. В течение часа через сосудистое русло плаценты пропускали 400 мл реополиглюкина. Перфузат собирался в стерильную емкость. Для удаления оставшихся эритроцитов проводили центрифугирование перфузата со скоростью 1500 оборотов в минуту в течение 20 минут на центрифуге РС-6. Надосадочную жидкость перемещали в стерильный флакон. Внутривенное введение перфузата проводили со скоростью 60 капель в минуту.

Во время отработки методики получения перфузата в эксперименте было проведено бактериологическое изучение 20 проб перфузата. Последний исследовался на наличие грамположительной, грамотрицательной, анаэробной и грибковой флоры. Исследования выполнялись на тиогликолевой среде, сахарном бульоне, жидкой среде Сабуро, твердой среде Сабуро, кровяном агаре, среде Энда, желточно-солевым агаре, обогащенном кровяном агаре по Фортнеру. Бактериоскопия с окраской по Граму и Бурри – Гинсу.

Во всех пробах роста аэробной, анаэробной и грибковой флоры не обнаружено.

Для оценки биологической активности перфузата изучали антиокислительные свойства. Определение активности каталазы проводи-

ли по методу Королюка, который основан на определении количества перекиси водорода в пробе, образующей с солями молибдата стойкий окрашенный комплекс. Активность супероксиддисмутазы определяли по степени ингибирования автоокисления L-адреналина (Sigma) в щелочной среде. Антиокислительную активность определяли йодометрически, концентрацию белка – микробиуретовым методом.

Антиокислительные свойства перфузата плаценты подтверждали в экспериментах, выполненных на культурах лимфоцитов. Лимфоциты выделяли с использованием градиента плотности фиколл-верографин из сыворотки крови людей (6 здоровых доноров) и лабораторных крыс (10 животных). К взвеси лимфоцитов ($1,5-2,5 \times 10^7$ клеток) добавляли три разведения перфузата плаценты (5, 10, 15 мг/мл). Антиокислительные свойства оценивали по накоплению малонового диальдегида (МДА) в процессе индукции реакций перекисного окисления *in vitro* ионами двухвалентного железа.

Для оценки эффективности проводимого лечения у всех больных определяли следующие показатели. Уровень интоксикации определяли по лейкоцитарному индексу интоксикации (ЛИИ) Я. Я. Кальф-Калифа (1950), который рассчитывали по лейкоцитарной формуле. Гематологический показатель интоксикации (ГПИ) определяли путем умножения лейкоцитарного индекса интоксикации Я. Я. Кальф-Калифа на поправочные коэффициенты с учетом скорости оседания эритроцитов и количества лейкоцитов (В. С. Васильев, 1983). Токсичность плазмы определяли по времени гибели парameций (ВГП). Показатель оценивали после трехкратного измерения времени потери подвижности парameций в результате добавления равного объема плазмы больного к культуре простейших. Уровень интоксикации также определяли по сорбционной способности эритроцитов (ССЭ). Метод основан на определении поглотительной способности эритроцитов. После инкубации эритроцитов с витальным красителем (метиленовый синий 0,025%) и центрифугирования на спектрофотометре определяли количество поглощенного красителя.

Состояние иммунной системы определяли следующими методами. Содержание Т- и В- лимфоцитов определялось методом Е- и ЕАС-розеткообразования (К. Д. Новиков, В. И. Новикова, 1979). Количество Т-хелперов и Т-супрессоров определяли теофиллиновым методом по Ч. Д. Полякиной (1984). Уровень иммуноглобулинов (Ig) А, М и G определяли по Манчини, циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) – полиэтиленгликолевым методом (Ю. А. Гриневич, А. Н. Анферов, 1981).

В период с 1994 по 1997 г. в Областной клинической больнице г. Томска 20 больным для местного лечения ограниченной эмпиемой плевры с бронхоплевральным свищом была использована ткань плаценты. Исследуемая группа состояла из 18 мужчин и 2 женщин.

У двоих больных эмпиема возникла после лобэктомии по поводу опухоли легкого, у одного – после травмы, у 17 – вследствие осложнения деструктивной пневмонии. Средний возраст составил $48,8 \pm 6,8$ года. У четверых больных отмечалось наличие выраженной сопутствующей патологии (сердечная, дыхательная недостаточность). Локализация свищей в двух долях легкого выявлена у четверых больных.

Характеристика больных ограниченной эмпиемой плевры с бронхоплевральным свищом представлена в таблице 3.

Таблица 3

Характеристика больных ограниченной эмпиемой плевры с бронхоплевральным свищом

Причина эмпиемы	Всего	Муж.	Жен.	Тяжелая патология	Свищи в двух долях
Послеоперационная эмпиема	2	2	0	0	0
Посттравматическая эмпиема	1	1	0	0	0
Эмпиема как осложнение пневмонии	17	15	2	4	4
Итого	20	18	2	4	4

Локализация свищей выявлялась проведением фибробронхоскопии с одновременным введением витального красителя в плевральную полость. Размер остаточной полости определялся трехпозиционной плеврографией с водорастворимым контрастом и составил в среднем 430 ± 200 см³ (от 80 до 1700 см³). Исследование вентиляционной функции легких проводили на МЕТАТЕСТе-1, изучались следующие показатели: частота дыхания, жизненная емкость легких, дыхательный объем, объем форсированного выдоха, максимальная вентиляция легких и резерв дыхания до и после введения измельченной ткани плаценты в плевральную полость. Морфологическое исследование плацентарной ткани выполняли у семи больных до ее использования, на 5-е и 10–11-е сутки после введения в полость эмпиемы. Обзорная окраска материала проводилась гематоксилин-эозином с фиксацией в формалине.

Метод лечения ограниченных эмпием с бронхоплевральным свищом заключался в проведении, санации полости эмпиемы с последующим введением в нее измельченной плацентарной ткани. Методика использовалась при неэффективности консервативного лечения – закрытое дренирование, активная и пассивная аспирация, временная окклюзия свищевого бронха. Сроки введения ткани плаценты

в плевральную полость с момента начала лечения колебались от 20 до 48 суток, и в среднем составили $35,0 \pm 8,4$ суток.

Собственный метод приготовления и использования ткани плаценты для лечения эмпием плевры с бронхоплевральным свищом

Способ приготовления и использования ткани плаценты человека в лечении ограниченных эмпием плевры с бронхоплевральным свищом заключается в следующем.

Плаценту в асептических условиях забирали в роддоме, не позднее четырех часов с момента родов, у здоровых женщин. В стерильной емкости доставляли в операционную. Плаценту помещали в стерильный лоток. Снаружи отмывали от сгустков крови физиологическим раствором хлорида натрия. После обработки по Гроссиху – Филончикову пуповину отсекали на расстоянии 5 см от места прикрепления к плаценте. Выделяли сосуды пуповины, в них вводили полихлорвиниловые катетеры, которые фиксировали узловыми швами. Сосудистое русло ткани плаценты отмывали от крови теплым физиологическим раствором хлорида натрия (36°C). Раствор в объеме 1 л нагнетали в артерии пуповины при помощи роликового насоса НПМ-1 со скоростью 70 мл в минуту. Промывная жидкость вытекала через пупочную вену. Затем пуповину отсекали у основания, с плодовой поверхности удаляли водную оболочку. Материнскую поверхность плаценты дважды обрабатывали 96% раствором этилового спирта.

Измельчение ткани плаценты проводили в размельчителе ткани РТ-1. В контейнер помещали 100 г плацентарной ткани. Измельчение выполняли в режиме 4000 оборотов в минуту в течение 30 секунд. После размельчения ткань плаценты приобретала вид гомогенной массы, размер фрагментов составлял 2–5 мм.

После закрытого дренирования полости эмпиемы и удаления гнойного содержимого проводили санацию полости антисептическими растворами до исчезновения гнойного экссудата. При отсутствии положительной динамики, что определялось сохранением остаточной полости и поступлением воздуха при активной или пассивной аспирации, больному вводили в полость эмпиемы измельченную ткань плаценты.

Введение измельченной ткани плаценты в плевральную полость осуществляли через троакар или дренажную трубку шприцем Жане. При введении измельченной ткани плаценты через дренажную трубку последнюю, как правило, удаляли. Количество вводимой измельчен-

ной ткани плаценты зависело от размера остаточной полости, который определяли путем трехпозиционной плеврографии. Количество вводимой ткани плаценты должно обеспечить заполнение объема полости эмпиемы. Как правило, объем введения в полость эмпиемы измельченной ткани плаценты ограничивался появлением у больного кашля с примесью плацентарной ткани в мокроте. После введения измельченной ткани плаценты проводили удаление содержимого полости эмпиемы при помощи пункций плевральной полости. Первую выполняли на 4–6-е сутки с момента введения плацентарной ткани. Далее пункции остаточной полости выполняли ежедневно, при этом удаляли воздух, экссудат и ткань плаценты с целью постепенного уменьшения размера полости эмпиемы. Объем удаляемой ткани плаценты из плевральной полости за одну пункцию не должен превышать четверти от первоначального объема введения. Пункции выполняли до полного удаления ткани плаценты и экссудата из плевральной полости. Эффективность лечения оценивали на 10–15-е сутки.

Статистическая обработка материала проведена на компьютере типа ШМ-PC с использованием стандартного пакета программ Excel 7.0 for Windows–95. Оценка статистической значимости показателей и различий выборок производили по критерию Стьюдента – Фишера при уровне значимости не ниже $P < 0,05$.

Результаты исследования

Характеристика антиокислительных свойств перфузата плаценты

При биохимическом исследовании перфузата плаценты обнаружено высокое содержание двух основных ферментов антиоксидантной защиты – супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы (КАТ). Антиокислительная активность (АОА) оказалась выше наблюдаемой в сыворотке крови здорового человека (для сравнения приведены средние значения сыворотки крови здорового человека) (таблица 4).

Антиокислительные свойства перфузата плаценты подтверждаются в экспериментах, выполненных на культурах лимфоцитов. Лимфоциты выделяли из сыворотки крови. К взвеси лимфоцитов ($1,5–2,5 \times 10^7$ клеток) добавляли три разведения перфузата плаценты (5, 10, 15 мг в мл). Антиокислительные свойства оценивали по накоплению малонового диальдегида (МДА) в процессе индукции реакций перекисного окисления *in vitro* ионами двухвалентного железа.

Таблица 4

Характеристика биохимического состава перфузата плаценты

	Перфузат плаценты	Сыворотка крови здорового человека
Белок (г/л)	15,2±0,4	60–80
Каталаза (мкат/л)	23,6±1,8	16,8±1,9
Супероксиддисмутаза (ЕД/л)	34,7±4,5	23,7±3,2
Антиокислительная активность (мкэкв/л)	19,4±1,3	13,6±0,9

В культурах выделенных лимфоцитов наблюдалось снижение накопления МДА под влиянием разных разведений плацентарного перфузата. Был обнаружен дозозависимый эффект, выражающийся в максимальном ингибирующем влиянии минимального разведения (таблица 5).

Таблица 5

Влияние перфузата плаценты на накопление МДА в лимфоцитах здоровых доноров в процессе индукции ПОЛ ионами Fe²⁺

Разведение перфузата плаценты (мг/мл)	МДА, нмоль/мг белка (лимфоциты из сыворотки крови здоровых доноров)		
	10 мин	30 мин	60 мин
Контроль	55,2±2,4	89,6±3,8	112,7±5,6
5	54,3±1,9	80,1±3,2	101,4±2,6
10	53,3±3,6	76,3±4,4*	95,4±3,8*
15	50,6±2,4	70,8±3,6*	88,3±2,9*

* P<0,05

Таким образом, в результате биохимического исследования перфузата достоверно установлено, что перфузат обладает антиокислительными свойствами и характеризуется высокой активностью двух основных ферментов антиоксидантной защиты – супероксиддисмутаза и каталаза. В эксперименте использование перфузата плаценты приводит к достоверному снижению процессов перекисного окисления липидов.

Морфологическое исследование ткани плаценты после введения в плевральную полость

Перед введением в плевральную полость ткань плаценты измельчали до гомогенной массы с размерами фрагментов от 2 до 5 мм. При морфологическом исследовании установлено, что на первые сутки, перед введением, гомогенат ткани плаценты представлен живыми ворсинками, на фоне которых встречается фибриноидный некроз. Площадь фибриноидного некроза не превышает 5–7%.

На 5–6-е сутки после введения плаценты в плевральную полость происходит фиброзирование клеточных ворсин, увеличивается количество ворсин в состоянии фибриноидного некроза. К этому времени около 55–60% ворсин фиброзированы и около 40–45% находятся в состоянии фибриноидного некроза. В межворсинчатом пространстве отмечается большое количество свежих сегментоядерных лейкоцитов.

На 10–11-е сутки после введения плаценты в плевральную полость происходит фиброзирование всех клеточных ворсин. Лейкоциты в межворсинчатом пространстве имеют вид гнойных телец.

Результаты исследования ткани плаценты после введения в плевральную полость свидетельствуют о схожести морфологических изменений, которые возникают в плаценте при трансплантации в другие анатомические образования. Начиная с 5-х суток плацентарная ткань подвергается фиброзированию, нарастают явления фибриноидного некроза. Большое скопление свежих лейкоцитов связано с активацией хемотаксиса. Данный эффект плацентарной ткани объясняется наличием в ней биологически активных веществ. Увеличение количества лейкоцитов способствует ускорению процессов очищения полости эмпиемы от патогенных микроорганизмов и гнойно-некротического налета. К 10-м суткам ткань плаценты полностью фиброзируется, что обеспечивает закрытие имеющихся свищевых дефектов легочной паренхимы.

Оценка эффективности клинического использования перфузата плаценты в лечении синдрома эндогенной интоксикации

Контрольная группа:

– Динамика показателей интоксикации у больных с состоянием средней степени тяжести представлена в таблице 6.

Анализ полученных данных показывает, что в первые 7–9 суток с момента начала лечения происходит постепенное снижение показателей уровня интоксикации, так, ВГП увеличивается на 2%, ЛИИ уменьшается на 12%, ГПИ уменьшается на 11% и ССЭ уменьшается

на 4% от исходного значения. Снижение показателей интоксикации на том же уровне сохраняется к 14–16-м суткам, продолжается увеличение ВГП еще на 3%, ЛИИ уменьшается на 18%, ГПИ уменьшается на 4%, ССЭ уменьшается на 5%. Наиболее выраженная динамика снижения показателей уровня интоксикации отмечается с 14–16-х суток и продолжается вплоть до 28–30 суток. ВГП к 20–22-м суткам увеличивается на 5%, а к 28–30-м – еще на 4%, ЛИИ уменьшается на 13 и 27%, ГПИ уменьшается на 34 и 39%, ССЭ уменьшается на 11 и 10% соответственно. После 28–30 суток происходит стабилизация состояния больных и замедление темпов снижения показателей уровня интоксикации. К 34–36-м суткам ВГП увеличивается только на 2%, ГПИ снижается на 2%, ЛИИ снижается на 17%, ССЭ сохраняет прежний темп снижения и составляет 11%.

Таблица 6

Динамика показателей уровня интоксикации у больных с состоянием средней степени тяжести

Дни лечения	1	7–9	14–16	20–22	28–30	34–36
ВГП (мин)	18,41 ±0,23	18,93 ±0,33	19,53 ±0,13	20,61 ±0,20	21,50 ±0,26	22,00 ±0,29
ГПИ	3,88 ±0,34	3,49 ±0,47	3,34 ±0,29	2,48 ±0,26	1,78 ±0,26	1,74 ±0,44
ЛИИ	2,05 ±0,08	1,83 ±0,15	1,55 ±0,10	1,36 ±0,11	1,07 ±0,10	1,08 ±0,17
ССЭ (%)	62,71 ±0,60	60,17 ±1,06	57,13 ±1,49	51,11 ±0,80	46,29 ±0,53	41,36 ±0,58

Примечание: $P < 0,05$

Средний срок лечения в контрольной группе больных при состоянии средней степени тяжести составил $32 \pm 6,81$ суток. На момент выписки показатели уровня интоксикации не достигали нормального уровня, ВГП ниже на 4%, ССЭ выше на 7%, ЛИИ и ГПИ превышали нормальный уровень в 2 раза.

Показатели уровня интоксикации у больных контрольной группы с тяжелым состоянием представлены в таблице 7.

Динамика уровня интоксикации у больных контрольной группы характеризуется в целом равномерным снижением показателей на 7–9-е и 14–16-е сутки, ЛИИ уменьшается на 14 и 12%, ГПИ уменьшается на 28 и 36%, ССЭ уменьшается на 6 и 10%, ВГП увеличивается на 5 и 5% соответственно. Начиная с 20–22-х до 28–30-х суток темпы снижения уровня интоксикации увеличивается, ЛИИ снижается к 20–22-м суткам

еще на 28% а к 28–30-м – на 31%, ГПИ – на 38 и 52%, ССЭ – на 3 и 14%, ВГП увеличивается на 5 и 9% соответственно. Начиная с 34-36-х до 42–44-х суток процесс снижения уровня интоксикации стабилизируется, ГПИ снижается на 24 и 24%, ССЭ – на 6 и 11%, ВГП увеличивается на 2 и 6% соответственно. Сроки лечения у больных контрольной группы, которые поступали в тяжелом состоянии, составили в среднем 53,52±7,99 суток. К моменту выписки из стационара показатели, характеризующие уровень интоксикации, не достигали нормального уровня, ВГП меньше на 3%, ЛИИ выше на 54%, ГПИ выше в 2,5 раза, ССЭ выше на 10%.

Таблица 7

Динамика показателей уровня интоксикации у больных контрольной группы при тяжелом состоянии

Дни лечения	1	7–9	14–16	20–22	28–30	34–36	42–45
ЛИИ	3,11 +0,12	2,72±0,21	2,42±0,24	1,88±0,21	1,43±0,18	1,18 +0,19	0,82 +0,08
ГПИ	9,13 +0,46	7,09 +0,73	5,20 +0,61	3,76±0,25	2,47 +0,22	1,99±0,32	1,60±0,19
ССЭ (%)	69,49 ±0,60	65,10 ±0,80	59,62 +1,35	57,08 ±1,39	50,35 +0,92	47,37 +0,53	42,58 ±0,32
ВГП (мин)	15,77 ±0,24	16,67 ±0,39	17,64 +0,60	18,69 ±0,52	20,49 ±0,39	20,93 ±0,45	22,33 ±0,28

Примечание: P < 0,05

Опытная группа:

Перфузат использовался внутривенно от одного до трех раз за весь курс лечения в количестве 350–400 мл, с интервалом введения 10–14 дней. Первое введение перфузата плаценты осуществлялось, как правило, в первую неделю заболевания – в среднем на 3,0±2,4 суток, второе введение – на 11,25±1,43 суток и третье – на 26±4,77 суток. Непосредственно после введения перфузата не наблюдалось развитие побочных реакций и осложнений, через 5–6 часов после введения перфузата у 7% больных отмечено повышение температуры тела. Более половины больных на следующие сутки после введения перфузата плаценты субъективно отмечали улучшение состояния, прилив бодрости и энергии. В группе больных с тяжелым состоянием перфузат плаценты три раза вводился восьми больным, два раза шести больным и один раз двоим больным. В группе больных с состоянием средней степени тяжести перфузат три раза вводился одному больному, два раза шести больным и один раз семи больным.

Динамика показателей уровня интоксикации у больных опытной группы с состоянием средней степени тяжести представлена в таблице 8.

Таблица 8

Динамика показателей уровня интоксикации у больных опытной группы с состоянием средней степени тяжести

Дни	1	7–9	14–16	20–22	28–30
ЛИИ	2,05 ±0,08	1,32 ±0,15	0,91 ±0,10	0,72 ±0,06	0,75 ±0,08
ГПИ	3,88 ±0,34	2,35 ±0,47	1,53 ±0,29	1,08 ±0,13	1,11 ±0,15
ССЭ (%)	62,71 ±0,60	51,96 ±1,79	44,03 ±1,01	39,75 ±0,65	39,47 ±0,44
ВГП (мин)	18,41 ±0,23	20,59 ±0,46	22,40 ±0,24	22,81 ±0,14	22,50 ±0,18

Примечание: P < 0,05

Динамика уровня интоксикации больных опытной группы со среднетяжелым состоянием характеризуется высоким темпом снижения показателей уже с первых суток. ЛИИ к 7–9-м суткам снижается на 55 %, а к 14–16-м суткам – еще на 45 %, ГПИ – на 65 и 53 %, ССЭ – на 19 и 18 %, ВГП увеличивается на 11 и 8 % соответственно. К 20–22-м суткам темпы снижения уровня интоксикации замедляются до 26 % ЛИИ, 41 % ГПИ, 10 % ССЭ, 1 % ВГП, а к 28–30-м суткам показатели, характеризующие интоксикацию, достоверно не изменяются. На момент выписки больных ЛИИ выше нормального уровня на 35 %, ГПИ – на 75 %, ССЭ – на 3 %, ВГП меньше на 2 %. Срок лечения составил 34,11±6,51 дня.

Показатели интоксикации у больных опытной группы при тяжелом состоянии представлены в таблице 9.

Анализ полученных данных показал, что у больных с тяжелым течением гнойно-деструктивных заболеваний легких и плевры при использовании в лечении перфузата плаценты происходит значительное снижение показателей уровня интоксикации уже в первую половину течения патологического процесса. К 7–9-м суткам наблюдается снижение ЛИИ на 37 %, ГПИ – на 33 %, ССЭ – на 11 %, повышение ВГП на 9 %, однако максимальные темпы снижения уровня интоксикации отмечаются с 14–16-х и продолжаются вплоть до 28–30 суток. Динамика снижения показателей на 14–16, 20–22 и 28–

30-и сутки выглядит следующим образом: ЛИИ снижается на 41, 49 и 35 %, ГПИ снижается на 57, 79 и 59 %, ССЭ – снижается на 14, 14 и 9 %, ВГП повышается на 12, 9 и 5 % соответственно. Начиная с 28–30-х суток темпы снижения уровня интоксикации резко снижаются, только ГПИ снижается на 15 %, другие показатели практически не изменяются, к 42–45-м суткам ГПИ снижается еще на 32 %, ЛИИ снижается на 23 %, ССЭ снижается на 5 %, ВГП увеличивается на 1 %. К концу лечения, срок которого составил $44,91 \pm 7,76$ суток, ВГП ниже нормального значения на 2 %, ЛИИ выше на 18 %, ГПИ выше на 58 % и ССЭ выше на 5 %.

Таблица 9

Динамика уровня интоксикации у больных опытной группы при тяжелом состоянии

Дни лечения	1	7–9	14–16	20–22	28–30	34–36	42–45
ЛИИ	3,11 ±0,12	2,26 ±0,23	1,60 ±0,17	1,07 ±0,16	0,79 ±0,10	0,78 ±0,06	0,63 ±0,02
ГПИ	9,13 ±0,46	6,84 ±0,81	4,34 ±0,52	2,42 ±0,35	1,52 ±0,19	1,32 ±0,19	1,00 ±0,10
ССЭ (%)	69,49 ±1,60	62,40 ±2,58	54,04 ±2,31	46,97 ±1,10	42,87 ±0,82	42,35 ±0,94	40,60 ±0,56
ВГП (мин)	15,77 ±0,24	17,29 ±0,45	19,38 ±0,47	21,26 ±0,41	22,33 ±0,24	22,22 ±0,12	22,40 ±0,10

Примечание: $P < 0,05$

Таким образом, у больных опытной группы уровень интоксикации начинает максимально снижаться уже в первой половине заболевания и замедляется или вообще отсутствует во второй половине. При использовании перфузата плаценты снижение показателей уровня интоксикации начинается уже с первых суток заболевания за счет прямого действия на один из основных компонентов эндотоксикоза – перекисное окисление липидов. Высокое антиокислительное свойство перфузата способствует стабилизации клеточных мембран, тем самым снижая повреждающее действие токсинов на клетку и уменьшая проявления эндотоксикоза.

Сравнительная характеристика результатов лечения опытной и контрольной группы

Сравнительная характеристика показателей уровня интоксикации опытной и контрольной групп показывает, что у больных контрольной группы, независимо от тяжести состояния, происходит постепенное снижение уровня интоксикации с начала заболевания, во второй по-

ловине достигая максимальных темпов, и продолжается до момента выписки. У больных опытной группы уровень интоксикации начинает максимально снижаться уже в первой половине заболевания, замедляется или вообще отсутствует во второй половине. К моменту выписки показатели уровня интоксикации у больных опытной группы ближе к нормальному значению по сравнению с больными контрольной группы.

Механизм влияние перфузата плаценты на уровень интоксикации связан с высоким содержанием в нем ферментов антиоксидантной защиты. Гнойно-деструктивный процесс в легком протекает со значительной интенсификацией процессов перекисного окисления липидов и сопровождается повышенным накоплением свободных радикалов кислорода, жирных кислот, гидроперекисей и токсических метаболитов, что приводит к развитию мембрано-деструктивных процессов. Основные изменения, определяющие тяжесть синдрома эндогенной интоксикации, протекают на клеточном уровне и заканчиваются формированием стойкой тканевой гипоксии. Антиокислительное действие перфузата плаценты способствует защите клеточных мембран, снижает вероятность повреждения клеток и тем самым воздействует на основной механизм, определяющий тяжесть эндотоксикоза. Положительный эффект от использования перфузата также может быть объяснен наличием в нем биологически активных веществ – плацентарных протеинов, ферментов и гормонов.

Сравнительная характеристика показателей иммунной системы у больных гнойно-деструктивными заболеваниями легких и плевры

Динамика иммунологических показателей у больных контрольной группы представлена в таблице 10.

Полученные результаты исследования иммунной системы соответствуют данным, которые приводит Н. В. Путов (1988). Гнойно-деструктивные заболевания легких и плевры, как правило, возникают на фоне иммунодефицитного состояния, наблюдается снижение показателей клеточного иммунитета и в первую очередь Т-лимфоцитов и Т-хелперов. Показатели гуморального иммунитета варьируют и не имеют четкой зависимости. Количество Т- и В-лимфоцитов медленно возвращается к норме к концу второго месяца заболевания. Важный компонент иммунного ответа – циркулирующие иммунные комплексы. В начале заболевания их уровень повышен, после постепенного снижения ко второму месяцу заболевания он вновь повышается за счет суперинфицирования ослабленного организма больного. Больные контрольной группы, в лечении которых не использовались

иммуномодулирующие препараты, имели исходно низкий уровень показателей иммунитета. В процессе динамического наблюдения до 34–36-го дня не отмечено достоверно значимых изменений показателей клеточного и гуморального иммунитета. Дальнейшие исследования показателей иммунного статуса нами не проводились.

Таким образом, течение гнойно-деструктивных заболеваний легких и плевры сопровождается исходно низким иммунным статусом. Показатели иммунитета за время стационарного лечения больного практически не изменяются, это приводит к присоединению суперинфекции, что подтверждается повышением ЦИК и ухудшает отдаленные результаты лечения. Поиск способов коррекции иммунного статуса во многом позволит улучшить результаты лечения.

Таблица 10

Динамика иммунологических показателей у больных контрольной группы

Дни/показатели	1	14–16	28–30	34–36
Т-лимфоциты 10 ⁹ /л	0,56 ±0,03	0,51 ±0,07	0,63 ±0,10	0,60 ±0,12
В-лимфоциты 10 ⁹ /л	0,26 ±0,02	0,18 ±0,03	0,34 ±0,06	0,30 ±0,04
Т-хелперы 10 ⁹ /л	0,35 ±0,03	0,30 ±0,06	0,38 ±0,07	0,33 ±0,06
Т-супрессоры 10 ⁹ /л	0,23 ±0,03	0,22 ±0,03	0,25 ±0,04	0,26 ±0,08
IgA г/л	2,63 ±0,1	2,37 ±0,19	2,43 ±0,21	2,08 ±0,45
IgG г/л	12,33 ±0,56	12,90 ±0,89	12,40 ±0,89	12,04 ±0,70
IgM г/л	1,38 ±0,11	1,17 ±0,12	1,26 ±0,13	1,17 ±0,17
ЦИК ед.	124,42 ±11,77	118,91 ±17,56	102,73 ±10,43	145,00 ±26,08

Примечание: P < 0,05

Характеристика динамики иммунологических показателей при лечении больных перфузатом плаценты

Данные, характеризующие динамику показателей иммунной системы у больных, в лечении которых использовался перфузат плаценты, представлены в таблице 11.

В группе больных, которым проводилось внутривенное введение

перфузата плаценты, отмечается повышение показателей клеточного иммунитета с 7–9-х суток, которое продолжается в основном до 20–22-х суток. Количество Т-лимфоцитов к 7–9-м суткам повышается на 58%, к 14–16-м суткам – на 12%, к 20–22-м суткам – на 32%, количество В-лимфоцитов соответственно увеличивается на 61, 26 и 9%, количество Т-хелперов на 65, 22 и 22%. Количество Т-супрессоров увеличивается к 7–9-м суткам на 43%, затем к 14–16-м суткам снижается на 17%, к 20–22-м суткам повышается по сравнению с исходным значением на 39%, а к 34–36-м суткам вновь снижается на 18%. Уровень Т-лимфоцитов, и В-лимфоцитов начиная с 20–22-х суток не изменяется, а уровень Т-хелперов увеличивается незначительно – к 34–36-м суткам на 11%. Динамика со стороны количества иммуноглобулинов в различные сроки лечения не отмечена. Уровень ЦИК в начале лечения – к 7–9-м суткам увеличивается на 13%, затем постепенно снижается к концу лечения на 56%, достигая нормального уровня.

Таблица 11

Динамика показателей иммунной системы у больных, в лечении которых использовался перфузат плаценты

Дни	1	7–9	14–16	20–22	28–30	34–36
Т-лимф. 10 ⁹ /л	0,56 ±0,03	0,89 ±0,07	1,00 ±0,14	1,32 ±0,10	1,38 ±0,13	1,3 ±0,12
В-лимф. 10 ⁹ /л	0,26 ±0,02	0,42 ±0,04	0,53 ±0,07	0,58 ±0,05	0,58 ±0,11	0,55 ±0,18
Т-хелп. 10 ⁹ /л	0,35 ±0,03	0,58 ±0,03	0,71 ±0,15	0,87 ±0,08	0,85 ±0,15	0,97 ±0,07
Т-супр. 10 ⁹ /л	0,23 ±0,03	0,33 ±0,04	0,28 ±0,04	0,39 ±0,04	0,34 ±0,03	0,33 ±0,13
IgA г/л	2,63 ±0,18	3,08 ±0,23	2,52 ±0,23	2,55 ±0,17	2,87 ±0,40	2,63 ±0,19
IgG г/л	12,33 ±0,56	12,62 ±1,10	13,46 ±0,88	14,28 ±0,70	14,33 ±1,28	13,73 ±1,30
IgM г/л	1,38 ±0,11	1,84 ±0,17	1,84 ±0,21	1,81 ±0,13	1,79 ±0,10	1,48 ±0,17
ЦИК ед.	124,42 ±11,77	141,50 ±15,14	118,50 ±13,55	98,21 ±11,47	84,17 ±11,50	79,00 ±1,00

Примечание: P < 0,05.

Таким образом, в группе больных, при лечении которых используется перфузат плаценты, отмечается повышение показателей клеточного иммунитета и не изменяются показатели гуморального иммунитета. Повышение Т-лимфоцитов происходит в основном за счет Т-хелперов,

изменение уровня Т-супрессоров не имеет четкой направленности. Уровень ЦИК в первые сутки повышается, что может быть связано с их выходом из микроциркуляторного русла, в дальнейшем количество ЦИК снижается до нормального уровня.

Механизм влияния перфузата на показатели иммунной системы может заключаться в непосредственном влиянии перфузата на иммунокомпетентные клетки за счет антиокислительного свойства. Известно, что продукты перекисного окисления липидов изменяют состояние мембран иммунокомпетентных клеток и их функциональную активность, снижают выделение факторов, влияющих на пролиферацию Т-лимфоцитов, изменяют митотическую активность клеток, нарушают синтез иммуноглобулинов, обладают иммуносупрессивной активностью, снижают барьерную функцию эпителиальных и эндотелиальных клеток. Имеется зависимость между активностью перекисного окисления липидов и показателями иммунитета. Благодаря выраженной антиокислительной активности, перфузат плаценты препятствует угнетению системы иммунитета у больных с гнойными заболеваниями легких и плевры. Кроме этого, иммуномодулирующее действие перфузата плаценты объясняется наличием в нем содержащихся в плаценте биологически активных веществ (гормоны, ферменты, плацентарные протеины).

Местное лечение ограниченных эмпием плевры с бронхоплевральным свищом

В группу больных ограниченной эмпиемой плевры с бронхоплевральным свищом, в лечении которых использовалась ткань плаценты, вошло 20 человек, из них две женщины. У двоих больных эмпиема возникла после лобэктомии по поводу опухоли легкого, у одного – после травмы, у 17 – вследствие осложнения деструктивной пневмонии. У 11 больных эмпиема была слева и у 9 – справа. Средний возраст составил $48,8 \pm 6,8$ года. У четверых больных отмечалось наличие выраженной сопутствующей патологии (сердечная, дыхательная недостаточность). Локализация свищей в двух долях легкого выявлена у четверых больных. Визуализация свищей введением витального красителя в плевральную полость. Размер остаточной полости определялся трехпозиционной плеврографией с водорастворимым контрастом и составил в среднем 430 ± 200 см³ (от 80 до 1700 см³).

Срок поступления в отделение с начала развития заболевания составил в среднем $16,88 \pm 7,41$ дня и колебался от 7 до 45 дней, трое больных были направлены для специализированного лечения только через 2,5 месяца. Пятерым больным из этой группы выполнялась временная

окклюзия бронха, из них у двоих после удаления обтуратора через 4 недели повторно развился коллапс легкого, у троих больных обтуратор удален через 1–3 дня, поскольку не было достигнуто герметичности плевральной полости из-за наличия свищей в другой доли легкого. Ткань плаценты использовалась только при неэффективности консервативного лечения и вводилась в плевральную полость спустя $35,0 \pm 8,4$ суток (от 20 до 48 суток) с момента начала лечения эмпиемы плевры в специализированном отделении. От начала заболевания срок введения плаценты в основной группе больных в среднем составил $55,1 \pm 4,6$ суток (колебания от 43 до 65 суток), у одного больного срок введения плаценты в плевральную полость с момента развития заболевания составил 29 суток, у трех – более 3 месяцев. После введения ткани плаценты в плевральную полость срок лечения больных эмпиемой плевры колебался от 15 до 38 суток, в среднем составил $23,7 \pm 5,2$ дня.

В результате использования данного способа лечения у 13 больных из 20 отмечено закрытие бронхоплевральных свищей и ликвидация полости эмпиемы, что составило 65%. У 7 больных не произошла облитерация полости эмпиемы, из них у троих через 10–14 дней после введения ткани плаценты остаточная полость уменьшалась, а через 2 месяца при контрольном исследовании не определялась. У оставшихся 4 больных какой-либо динамики не отмечено. Основные причины неэффективности лечения заключались в наличии выраженного пневмофиброза легкого и переходе заболевания в хроническую форму.

Все больные в зависимости от размера остаточной полости разделены на три группы.

Первая группа – остаточная полость от 60 до 100 см³. В группу вошло двое больных. Одному больному плацента введена на 33-и сутки, другому на 42-е сутки от начала лечения. После введения ткани плаценты на 4–5-е сутки при пункциях плевральной полости содержимого не получено. Больные выписаны с выздоровлением на 15-е и 22-е сутки после введения плаценты в плевральную полость.

Вторая группа – остаточная полость от 200 до 500 см³. В группу вошло 14 больных. В результате местного использования ткани плаценты у девяти больных отмечен положительный эффект в виде закрытия бронхоплеврального свища и облитерации плевральной полости, что составляет 65%. После введения ткани плаценты у восьми больных остаточная полость ликвидирована через 10–15 суток, у одного больного требовалось выполнение плевральных пункций в течение четырех недель в связи с сохранением явлений экссудации.

У 5 больных остаточная полость не ликвидирована, из них у троих больных через 10–14 дней после введения ткани плаценты остаточная полость уменьшалась, а через 2 месяца при контрольном исследовании не определялась. Отсутствие эффекта в результате использования тка-

ни плаценты у одного больного объяснялось поздним сроком обращения и переходом заболевания в хроническую форму – 2,5 месяца с начала развития заболевания. Другой больной поступил с фрагментированной эмпиемой плевры и выраженным пневмофиброзом, что препятствовало заполнению остаточной полости тканью плаценты и расправлению легкого.

В третью группу больных с полостью эмпиемы от 1000 до 1700 см³ вошло 4 больных. В результате использования ткани плаценты у двоих больных отмечено выздоровление. Ткань плаценты вводилась на 42 и 47-е сутки с момента начала лечения.

У двоих больных эффекта не отмечено. Один больной поступил через 2,5 месяца с момента развития заболевания с фрагментированной эмпиемой, выраженным пневмофиброзом и поликистозом легкого. Второй больной поступил через 2 недели от начала заболевания, наркоман с длительным стажем, социально неблагополучен, имел исходно низкий уровень реактивности организма.

Вентиляционная функция легких

В результате использования ткани плаценты в группе больных, где достигнуто выздоровление, отмечается улучшение вентиляционной функции легких.

Исследования проводили за 1–2 часа до введения ткани плаценты в плевральную полость и на 10–14-е сутки (таблица 12).

Таблица 12

Вентиляционная функция легких у больных ограниченной эмпиемой плевры после введения ткани плаценты

Показатели	До введения	После введения
Частота дыхания	20±2	17±2
Жизненная емкость легких	2,4±0,2 л	3,1±0,2 л*
Дыхательный объем	0,66±0,08 л	0,86±0,04 л *
Объем форсированного выдоха	2,1±0,2 л	2,2±0,2 л
Максимальная вент. легких	58,2±4,1 л	69,8±3,9 л
Резерв дыхания	71,8±2,8%	77,8±2,2% *

* P < 0,05.

Полученные данные свидетельствуют о достоверном увеличении показателей, характеризующих рестриктивные нарушения вентиляционной функции легких. Это связано с ликвидацией остаточной полости, расправлением коллабированной части легкого и уменьшении

ем плевральных сращений в результате воздействия ткани плаценты на полость эмпиемы с бронхоплевральным свищом. Отсутствие достоверных изменений объема форсированного выдоха после введения ткани плаценты в плевральную полость объясняется сохранением бронхообструктивного синдрома, ограничением подвижности грудной клетки и метаболическими нарушениями в дыхательной мускулатуре.

Таким образом, введение ткани плаценты в плевральную полость больным острой эмпиемой плевры с бронхоплевральным свищом позволяет добиться в 65 % выздоровления и достоверного увеличения объемных показателей вентиляционной функции легких. В отличие от других способов ликвидации остаточной полости (торакомиопластика, пломбировка различными смесями, временная окклюзия свищевого бронха), введение ткани плаценты позволяет устранить остаточную полость за счет расправления легкого, что препятствует прогрессированию необратимых фиброзных изменений в легочной паренхиме. Использование ткани плаценты для местного лечения эмпием плевры малоэффективно при больших, фрагментированных остаточных полостях, при сроках эмпиемы более 2,5 месяцев и при выраженном фиброзе – ригидном легком.

Выводы

1. Разработаны способы получения перфузата и приготовления ткани плаценты, которые позволяют использовать плаценту в лечении гнойно-деструктивных заболеваний легких и плевры.

2. Перфузат плаценты характеризуется высоким содержанием ферментов антиоксидантной защиты и обладает антиокислительным свойством.

3. Использование перфузата плаценты при лечении эндотоксикоза у больных с гнойно-деструктивными заболеваниями легких и плевры приводит к ускорению темпов снижения уровня интоксикации уже в первой половине заболевания.

4. Перфузат плаценты при лечении гнойно-деструктивных заболеваний легких и плевры у больных со сниженными показателями иммунного статуса обладает иммуномодулирующим действием, увеличивает количество Т- лимфоцитов и снижает уровень ЦИК.

5. Использование измельченной ткани плаценты в лечении ограниченных эмпием плевры с бронхоплевральным свищом является альтернативным способом лечения, позволяющим в 65 % случаев добиться выздоровления.

Практические рекомендации:

1. В лечении гнойно-деструктивных заболеваний легких и плевры могут быть использованы разработанные методы получения перфузата и приготовления ткани плацента.

2. Для лечения эндотоксикоза у больных гнойно-деструктивными заболеваниями легких и плевры показано внутривенное введение перфузата плаценты в количестве 350–400 мл со скоростью 60 капель в минуту, на курс лечения – до трех введений перфузата с интервалом 10–14 суток.

3. Больным со сниженными показателями иммунного статуса показано внутривенное введение перфузата плаценты в количестве 350–400 мл со скоростью 60 капель в минуту, на курс лечения – до трех введений перфузата с интервалом 10–14 суток.

4. Для оценки эффективности проводимого лечения эндотоксикоза достаточно определять лейкоцитарный индекс интоксикации Кальф-Калифа или гематологический показатель интоксикации. Динамику иммунного статуса необходимо оценивать по количеству Т-лимфоцитов и уровню ЦИК.

5. При неэффективности консервативного лечения ограниченных эмпием плевры с бронхоплевральным свищом в течение 4–5 недель показано введение в плевральную полость измельченной ткани плаценты. Наибольший клинический эффект от использования ткани плаценты отмечается при остаточных полостях не более 500 см³ и сроках заболевания не более 3 месяцев.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Коррекция синдрома эндогенной интоксикации с помощью перфузата плаценты //Сборник трудов Томской областной клинической больницы. Томск, 1998. – С. 12–14 (соавт. В. С. Сиянов, Г. Ц. Дамбаев, С. В. Рыжов, Т. В. Григорьева).

2. Новый способ лечения острых эмпием плевры с бронхиальным свищом //Сборник трудов Областной клинической больницы. Томск, 1998. – С. 15–17 (соавт. В. С. Сиянов, Г. Ц. Дамбаев, А. В. Пенкин, В. Н. Животягин).

3. Возможности использования плаценты в лечении гнойно-деструктивных заболеваний легких и плевры //Сборник трудов Областной клинической больницы – Томск, 1997. С.65–67 (соавт. В. С. Сиянов, Г. Ц. Дамбаев).

4. Изменение вентиляционной функции легких у больных с ограниченными эмпиемами плевры с бронхоплевральным свищом после использования ткани плаценты // XVII съезд физиологов. – Ростов-на-Дону, 1998. С. 233–234 (соавт. В. С. Сиянов, Г. Ц. Дамбаев).

5. Коррекция синдрома эндогенной интоксикации у больных гнойно-деструктивными заболеваниями легких и плевры // Сибирский медицинский журнал. – 1998. – № 1–2. – С. 72–73 (соавт. В. С. Сиянов, Г. Ц. Дамбаев, С. В. Рыжов.).

Е.В. БОГАТЫРЕВА

**Химиотерапия больных
туберкулезом легких
в комплексе с тканевыми препаратами
(взвесь ткани плаценты и алоэ)
с учетом показателей
функционального состояния
лейкоцитов периферической крови**

14.00.26 – Фтизиатрия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Вильнюс 1987

Работа выполнена на кафедре туберкулеза и в ЦНМЛ Одесского медицинского института им. Н.И. Пирогова.

Научный руководитель:

И.И. Тараненко, доктор медицинских наук, профессор

Научный консультант:

Э.В. Мальцев, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник

Официальные оппоненты:

Т.А. Худушина, доктор медицинских наук

А.П. Бобченко, кандидат медицинских наук

Ведущая организация: Молдавский научно-исследовательский институт туберкулеза

Защита диссертации состоялась в 1988 г. на заседании специализированного совета К. 082.02.01 по специальности «фтизиатрия» при Научно-исследовательском институте туберкулеза Минздрава Литовской ССР.

Актуальность проблемы. В свете задач партии и правительств по перестройке системы здравоохранения вопросы повышения эффективности лечения и уменьшения инвалидизации больных туберкулезом легких приобретают особую актуальность.

Так как при химиотерапии эффективность лечения впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких достигает только 60–70%, то в последние годы в клинике туберкулеза используют методы комплексного лечения, в которых на фоне различных схем и режимов этиотропных препаратов применяют патогенетические средства либо как иммуностимуляторы (леваamisол, спленин, тималин, продигозан и др.), либо как иммунодепрессанты (преднизолон, гидрокортизон и др.). Однако данные литературы о преимуществе того или иного иммунокорректора противоречивы. Учитывая это, поиск новых средств, обладающих иммунокорригирующими свойствами, является актуальным. Работами М. И. Тараненко и соавт., 1967, установлено благоприятное влияние на эффективность лечения использования в комплексной терапии больных туберкулезом легких тканевых препаратов академика В. П. Филатова как патогенетических средств. Это позволяет предположить, что они, возможно, обладают иммунокорригирующими свойствами при лечении больных туберкулезом легких. Однако работ, касающихся этого вопроса, в литературе мы не нашли. В связи с этим представляется важным изучить эффективность лечения больных впервые выявленным туберкулезом легких сочетанием туберкулоостатиков и тканевых препаратов В. П. Липатова (взвесь ткани плаценты и алоэ) и влияние такой терапии на уровень местного и общего неспецифического иммунитета.

Изучение лимфоидных фолликулов в легких, являющихся проявлением местного иммунитета, возможно только на резецированной ткани, и использовать эти показатели для характеристики иммунологической реактивности организма в динамике не представляется возможным. Известно, что иммунологическая реактивность больных туберкулезом нуждается в своевременной коррекции, поэтому изучение показателей, характеризующих ее состояние в процессе лечения, имеет большое практическое значение. Используемые в клиниках реакции спонтанного и комплементарного розеткообразования, бласттрансформации лимфоцитов с фитогемагглютинином и туберкулином, определение иммуноглобулинов и др. трудоемки, длительны в исполнении и требуют специальных лабораторных условий. В связи с этим перспективным в этом направлении является изучение комплекса показателей функционального состояния лейкоцитов периферической крови (М. М. Авербах и соавт., 1986; А. С. Скрябин и соавт., 1987), в частности, активности кислой фосфатазы нейтрофилов и лимфоцитов с дифференциацией Т-, В- и нулевых лимфоцитов, миелопероксидазы, уровня и бактерицидной

активности катионных белков нейтрофилов, характера фагоцитарных реакций. Определение вышеназванных цитохимических показателей отличаются простотой выполнения и отражают уровень неспецифического иммунитета, а обнаружение нарушений этих звеньев иммунитета может служить основанием для проведения иммуномодулирующей терапии и одновременно быть показателем оценки ее качества. Использование вышеназванных показателей в клинике туберкулеза еще не нашло широкого применения, а полученные результаты противоречивы. Мало изучен вопрос о значении использования комплексного исследования цитохимических показателей клеток крови. Работы по использованию цитохимических показателей в качестве дополнительных критериев активности туберкулеза единичны. Недостаточно изучены количество и бактерицидная активность катионных белков. Практически нет работ, свидетельствующих о влиянии тканевых препаратов В.П. Филатова в комплексной химиотерапии на уровень местного иммунитета, показатели функционального состояния нейтрофилов и число популяций лимфоцитов периферической крови с целью их коррекции у больных туберкулезом легких.

Целью настоящей работы является разработка предложений по повышению эффективности лечения больных туберкулезом легких на основе использования сочетания туберкулостатических и тканевых препаратов В. П. Филатова как иммунокорригирующих средств.

Задачи исследования:

- установить у больных туберкулезом легких зависимость между клинико-рентген-лабораторными проявлениями заболевания и показателями функционального состояния нейтрофилов и числом популяций лимфоцитов периферической крови;
- установить корреляционные связи между активностью миелопероксидазы, уровнем катионных белков нейтрофилов и завершенностью фагоцитоза, а также между уровнем катионных белков и их бактерицидной активностью;
- изучить влияние комплексной химиотерапии с включением тканевых препаратов В.П. Филатова (взвесь ткани плаценты и алоэ) на уровень местного иммунитета, показатели функционального состояния нейтрофилов и соотношение популяций лимфоцитов периферической крови больных туберкулезом легких;
- разработать комплекс клинико-рентген-лабораторных и цитохимических показателей лейкоцитов с целью определения уровня иммунитета, активности процесса, тяжести состояния больного, контроля за эффективностью химиотерапий больных туберкулезом легких.

Научная новизна. В результате проведенного исследования установлено, что у больных активным туберкулезом легких, даже несмотря на отсутствие симптомов интоксикации и наличие нормальных показателей гемограмм, развиваются изменения функционального состояния нейтрофилов, проявляющиеся снижением активности миелопероксидазы, количества и бактерицидной активности катионных белков, повышением активности кислой фосфатазы, угнетением их фагоцитарной активности и переваривающей способности. Отмечается также уменьшение числа Т- и увеличение числа В- и нулевых лимфоцитов. Выявленная корреляционная зависимость между содержанием катионных белков в нейтрофилах, активностью миелопероксидазы и показателем завершенности фагоцитоза, между уровнем катионных белков и показателем их бактерицидной активности позволяет с помощью изучения активности миелопероксидазы и уровня катионных белков качественно охарактеризовать процесс фагоцитоза. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что у больных туберкулезом легких процентное содержание лимфоцитов в гемограмме не может служить достаточно информативным критерием состояния реактивности организма. Установлено, что лечение больных туберкулезом легких сочетанием туберкулостатиков и тканевых препаратов В. П. Филатова (взвесь ткани плаценты и алоэ) обладает иммуногенным действием, проявляющимся повышением уровня местного иммунитета, выраженным нормализующим действием на показатели функционального состояния нейтрофилов, соотношении популяций лимфоцитов (особенно, Т- и нулевых) в периферической крови. Результаты сопоставления у больных туберкулезом легких уровня местного иммунитета с преобладанием воспалительных или фиброзных явлений на рентгенограммах вокруг очагов и деструкций позволяют, на наш взгляд, использовать данные рентгенологические показатели в качестве определенного критерия в оценке местного иммунитета. Комплексная оценка результатов пробы Коха с учетом показателей активности миелопероксидазы, кислой фосфатазы нейтрофилов и лимфоцитов с дифференциацией популяций лимфоцитов, уровня катионных белков в периферической крови значительно повышает ее информативность. Клинико-рентген-лабораторные данные в совокупности с комплексом цитохимических показателей лейкоцитов периферической крови позволяют охарактеризовать уровень неспецифического иммунитета больных туберкулезом легких и определить активность процесса; это обеспечивает возможность индивидуального подхода при назначении иммунокорректирующих средств и позволяет контролировать проводимую терапию.

Основные положения, вынесенные на защиту

1. У больных активным туберкулезом легких, несмотря на отсутствие симптомов интоксикации и наличие нормальных показателей гемограмм, имеются выраженные изменения показателей функционального состояния нейтрофилов, проявляющиеся снижением активности миелопероксидазы, уровня и бактерицидной активности катионных белков, повышением активности кислой фосфатазы, угнетением фагоцитарной активности и переваривающей способности нейтрофилов, а также отмечается уменьшение числа Т- и увеличение числа В- и нулевых лимфоцитов.

2. У больных туберкулезом легких установлено иммуногенное действие комплексной химиотерапии с применением тканевых препаратов В. П. Филатова (взвесь ткани плаценты в сочетании с алоэ), проявляющееся повышением уровня местного иммунитета, выраженным нормализующим действием на показатели функционального состояния нейтрофилов, соотношение популяций, особенно, Т- и нулевых лимфоцитов в периферической крови.

3. Комплексная оценка результатов пробы Коха с учетом показателей активности миелопероксидазы, кислой фосфатазы нейтрофилов и лимфоцитов с дифференциацией популяций лимфоцитов, уровня катионных белков значительно повышает ее информативность.

4. Комплекс клинико-рентген-лабораторных и цитохимических методов исследования предложено использовать с целью определения активности туберкулезного процесса, уровня неспецифического иммунитета больных, показаний для назначения иммунокорректирующей терапии и контроля за эффективностью лечения.

Практическая ценность.

1. На основании комплекса клинико-рентген-лабораторных и цитохимических методов исследования изучено состояние иммунологической реактивности организма у больных туберкулезом легких.

2. Доказано, что у больных активным туберкулезом легких, даже при отсутствии симптомов интоксикации и наличии нормальных показателей гемограмм имеются выраженные изменения цитохимических показателей, а именно: снижение активности миелопероксидазы, количества и бактерицидной активности катионных белков, повышение активности кислой фосфатазы нейтрофилов, угнетение фагоцитарной активности и переваривающей способности нейтрофилов, а также уменьшение числа Т- и увеличение числа В- и нулевых лимфоцитов.

3. Установлено, что у больных активным туберкулезом легких вышеуказанные изменения показателей функционального состояния нейтрофилов и соотношение популяций лимфоцитов возникают через 48 и 72 часа после проведения провокационной туберкулиновой пробы (введение 25–50 ТЕ РРД-Л по методу Коха).

4. В качестве определенных критериев в оценке уровня местного иммунитета у больных туберкулезом легких предложено использовать рентгенологическую характеристику воспалительных или фиброзных явлений вокруг туберкулезных очагов и каверн.

5. Установлено, что лечение больных туберкулезом легких сочетанием туберкулостатиков и тканевых препаратов В. П. Филатова (взвесь ткани плаценты и алоэ) обладает иммуногенным действием, проявляющимся повышением уровня местного иммунитета, нормализующим действием на показатели функционального состояния нейтрофилов, соотношение популяций лимфоцитов.

6. Предложено использовать комплекс клинико-рентген-лабораторных и цитохимических методов исследования в клинике туберкулеза с целью определения уровня неспецифического иммунитета у больных туберкулезом легких, активности процесса, показаний для назначения иммуномодулирующей терапии и контроля за эффективностью лечения.

Апробация работы. Основные положения диссертационной работы доложены на VII Республиканском съезде офтальмологов (секция тканевой терапии) – Одесса, 1984, итоговой научной конференции молодых ученых и специалистов медицинского института (Одесса, 1985), VIII Мечниковской межобластной конференции молодых ученых (Одесса, 1985), заседании областного Научного общества фтизиатров и пульмонологов (Одесса, 1985), V Институтской научно-практической конференции молодых ученых и специалистов (Львов, 1986), конференции с участием иностранных специалистов НИИ им. В. П. Филатова (секция тканевой терапии) Одесса, 1986, VIII съезде фтизиатров (Донецк, 1987), на кафедрально-больничных конференциях.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 6 работ.

Внедрение в практику. Внедрение результатов работы осуществляется различными путями. Методы комплексного клинико-рентген-лабораторного и цитохимического исследования больных туберкулезом легких внедрены в практику Одесской областной клинической противотуберкулезной больницы с отделением для инвалидов Отечественной войны, Николаевской областной противотуберкулезной больницы, Казахского научно-исследовательского института туберкулеза.

Внедрение результатов диссертационной работы осуществлялось путем публикации ее материалов в печати и докладов на заседаниях областного Научного общества фтизиатров и пульмонологов, конференциях, съездах фтизиатров и офтальмологов, использования в учебном процессе на кафедре туберкулеза Одесского медицинского института им. Н. И. Пирогова.

Объем и структура диссертации. Материалы диссертации изложены на 195 страницах машинописи, включая таблицы, рисунки и список

литературы. В текст диссертации включены 35 таблиц, 35 рисунков. Структура работы: введение, 5 глав (одна из них – обзор литературы), заключение, выводы, список литературы, включающий 254 работы (из них 160 отечественных и 94 иностранных авторов).

Материалы и методы исследования

Для реализации поставленных задач клинико-рентген-лабораторным и специальным методам обследования подверглось 183 больных. Из них у 165 был в основном впервые выявленный туберкулез легких, у 11 – остаточные изменения после перенесенного туберкулеза легких (поступили в стационар для определения активности туберкулезного процесса) и у 7 больных – неспецифическая пневмония (поступили в стационар для уточнения диагноза). Из 165 больных мужчин было 143 (86,7±2,7%), женщин – 22 (13,3±2,7%), возраст большинства из них составлял от 20 до 39 лет – 92 человека (55,8±3,9%); наиболее часто диагностировались инфильтративная, туберкулома, очаговая и диссеминированная формы туберкулеза легких. У 113 больных (68,5±3,6%) определялась деструкция легочной ткани. При бактериоскопическом и бактериологическом исследовании мокроты и промывных вод бронхов 69 человек (41,8±3,8%) оказались бактериовыделителями.

Все больные туберкулезом легких пользовались различим сочетанием антибактериальных препаратов (изониазид, рифампицин, стрептомицин, этамбутол, канамицин, флоримицин, этионамид, протионамид) в оптимальной дозировке с учетом индивидуальной переносимости, побочных реакций и чувствительности к ним микобактерий туберкулеза. С целью повышения эффективности лечения всем больным при поступлении в стационар вместе с антибактериальными препаратами назначали десенсибилизирующий комплекс. При отсутствии противопоказаний, выраженного угнетения иммунологической реактивности, наличии экссудативных реакций, инфильтративных фокусов в ДСК включали преднизолон в снижающихся дозах (с 20 до 5 мг в сутки). После комплексного лечения с использованием ДСК применялись тканевые препараты, приготовленные по методу В. П. Филатова (взвесь ткани плаценты и алоэ). Степень лечебного эффекта учитывалась нами по схеме: значительное улучшение, улучшение, без изменений и ухудшение. Из общего числа обследованных больных у 111 изучались показатели функционального состояния лейкоцитов периферической крови: количество и бактерицидная активность катионных белков нейтрофилов по В. Е. Пигаревскому, 1975, 1981, активность миелопероксидазы по Loele, 1927, активность кислой фосфатазы нейтрофилов и лимфоцитов по Goldberg и Varka, 1962, с идентификацией Т-, В- и 0-лимфоцитов

по Л. А. Ивановой и соавт., 1979, фагоцитарная активность нейтрофилов и их поглотительная способность по методике кафедры микробиологии Одесского медицинского института, 1961, завершенность фагоцитоза по Е. И. Житовой и К. И. Кудряшовой, 1968. Из 111 у 71 больного исследования комплекса вышеназванных цитохимических показателей проводились в динамике (при поступлении, через 1,0–1,5 месяца и в конце лечения), у 40 больных для определения активности туберкулезного процесса эти же цитохимические показатели (кроме фагоцитарных реакций) изучались до и под влиянием туберкулина РРД-Л в дозах 25 или 50 ТЕ, который вводился по методу Р. Коха. Результаты исследований наряду с местной, общей и очаговой реакцией учитывались через 48 и 72 часа. Цитохимические показатели оценивались средним цитохимическим коэффициентом (СЦК) по формуле Астальди и Верга, 1957, и процентом положительно реагирующих клеток (АК). Контролем служила группа здоровых лиц (20 человек). Из 183 больных у 72 подвергшихся хирургическому вмешательству ввиду неэффективного консервативного лечения изучен местный иммунитет морфометрическим методом с помощью окулярной измерительной сетки Г. Г. Автандилова, 1973.

Всего цитохимически и морфометрически проведено исследование 1814 препаратов крови и микропрепаратов резецированной ткани легких. Полученные результаты подвергли статистической обработке.

Содержание работы

Уровень локального иммунитета, независимо от характера примененной терапии, у больных очаговым туберкулезом составил $4,54 \pm 1,19\%$, диссеминированным – $3,45 \pm 0,78\%$, туберкуломой – $3,07 \pm 0,56\%$, инфильтративным – $6,27 \pm 2,32\%$, кавернозным – $3,54 \pm 0,98\%$ и фиброзно-кавернозным туберкулезом легких – $1,32 \pm 0,94\%$. Следует отметить, что, если у больных очаговым туберкулезом легких чаще, чем при других клинических формах обнаруживались фолликулы со светлыми реактивными центрами, то у больных диссеминированным туберкулезом легких их количество было самым низким. При изучении состояния местного иммунитета у больных с наличием или отсутствием бацилловыделения существенного различия не обнаружено. Различия в уровне локального иммунитета у больных туберкулезом в зависимости от фазы процесса также не установлено. С целью установления возможного соответствия между уровнем локального иммунитета и некоторыми рентген-лабораторными показателями, используемыми в клинике туберкулеза, изучено состояние местного иммунитета у больных с нормальными и измененными гемограммами.

Согласно полученным данным, у больных с нормальными гемограммами уровень локального иммунитета составил $4,08 \pm 0,47\%$, в то время как у больных с измененными гемограммами – только $2,20 \pm 0,52\%$ ($p < 0,01$). При сопоставлении показателей уровня тканевого иммунитета с результатами проведенных туберкулиновых проб оказалось, что уровень его был самым высоким у больных с умеренной ответной реакцией на туберкулин. Кроме того, рентгенологически исследовано вокруг очагов и деструкций в легких преимущественное наличие воспалительных или фиброзных изменений. Как показали исследования, при преобладании у больных явлений перифокального воспаления уровень местного иммунитета составил $6,83 \pm 0,89\%$ с наличием большого количества фолликулов со светлыми центрами, а при преобладании фиброзных изменений – $2,51 \pm 0,42\%$ ($p < 0,001$), и в основном обнаруживались фолликулы гомогенной структуры. Это позволяет, на наш взгляд, использовать вышеназванные рентгенологические показатели в качестве определенного критерия в оценке уровня местного иммунитета у больных туберкулезом легких.

Для изучения выраженности местных иммунных реакций в зависимости от вида примененной терапии больные были разделены на две группы. Так, из 72 больных, подвергшихся хирургическому вмешательству, 23 пользовались препаратами десенсибилизирующего комплекса и тканевыми средствами на фоне туберкулостатиков, а 49 – только сочетанной химиотерапией. Результаты проведенных исследований показали, что при всех клинических формах уровень локального иммунитета был значительно выше у больных, леченных комплексно. Необходимо отметить, что в целом в группе больных, получавших тканевые препараты, уровень локального иммунитета в среднем составил $5,95 \pm 0,75\%$ с большим количеством лимфоидных фолликулов со светлыми центрами, в то же время во второй группе уровень его был $2,36 \pm 0,32\%$ ($p < 0,001$) и значительно чаще обнаружены гомогенные фолликулы.

Таким образом, установлено довольно значительное иммуногенное действие комплексной химиотерапии с применением тканевых препаратов, проявляющееся повышением уровня местного иммунитета у больных туберкулезом легких. Следует подчеркнуть, что такой вид терапии влияет и на качественную характеристику локального иммунитета образованием большого числа фолликулов со светлыми центрами, которые в иммунологическом отношении являются более активными, чем гомогенные.

При изучении активности кислой фосфатазы нейтрофилов, миелопероксидазы, уровня катионных белков, соотношения популяций лимфоцитов в зависимости от начала заболевания установлено, что, независимо от клинической формы туберкулеза, наиболее выраженные

изменения со стороны изучаемых показателей отмечались у больных с острым началом болезни. В группе больных с подострым началом, по сравнению с вышеуказанной группой, цитохимические показатели были менее измененными. Не столь выраженными, по сравнению с группой больных с острым началом заболевания, отмечались изменения комплекса цитохимических показателей и в группе больных с бессимптомным началом. Однако и в этой группе больных практически у всех определялись изменения большинства показателей функционального состояния нейтрофилов крови, уменьшение числа Т- и увеличение числа В- и О-лимфоцитов. Таким образом апробированный комплекс цитохимических показателей обладает большой чувствительностью, характеризуя изменения функционального состояния нейтрофилов крови и числа популяций лимфоцитов даже при клинически неопределяемой туберкулезной интоксикации.

При изучении влияния различных клинических форм туберкулеза легких на показатели изучаемого комплекса цитохимических исследований оказалось, что наиболее значительные изменения этих показателей наблюдались у больных диссеминированным, менее выраженными – при инфильтративном и незначительными эти изменения были при очаговом туберкулезе легких. Так, у больных диссеминированным туберкулезом легких определяется выраженное угнетение активности миелопероксидазы ($1,52 \pm 0,20$), уменьшение числа положительно реагирующих на этот фермент клеток ($76,24 \pm 7,18\%$), снижение количества катионных белков нейтрофилов и положительно реагирующих клеток ($1,09 \pm 0,14$; $76,35 \pm 6,67\%$), повышение активности кислой фосфатазы нейтрофилов и числа активных клеток ($0,98 \pm 0,10$; $83,88 \pm 4,60\%$), наиболее значительное подавление иммунных клеточных реакций организма, проявившихся в снижении числа Т-лимфоцитов ($50,00 \pm 2,14\%$), угнетении бактерицидной активности катионных белков ($26,81 \pm 3,64\%$) и показателя завершенности фагоцитоза ($1,34 \pm 0,11$). Характерно, что аналогичные, но менее выраженные изменения этих показателей были и у больных очаговым туберкулезом легких, несмотря на ограниченный туберкулезный процесс и преимущественно бессимптомное течение заболевания.

Наличие деструкции легочной ткани отразилось на изучаемых цитохимических показателях более значительным снижением активности миелопероксидазы и повышением активности кислой фосфатазы нейтрофилов у больных очаговым, диссеминированным, инфильтративным туберкулезом легких в фазе распада по сравнению с группой больных без наличия деструкции. Наблюдалось также повышение содержания катионных белков у больных очаговым и диссеминированным и снижение у больных инфильтративным туберкулезом легких в фазе распада. Кроме того, при деструктивном туберкулезе у боль-

ных происходит уменьшение числа Т- и увеличение число В-лимфоцитов. Какой-либо определенной тенденции в отношении фагоцитарных реакций, в зависимости от фазы туберкулезного процесса, не выявлено.

Исследования, проведенные у больных в возрасте до 50 и старше 50 лет свидетельствуют об ослаблении клеточного звена иммунитета и, соответственно, снижении защитно-компенсаторных возможностей организма больных туберкулезом легких старше 50 лет.

Нами установлено наличие средней степени обратной корреляционной связи в нейтрофилах крови больных туберкулезом легких между количеством катионных белков, активностью миелопероксидазы и показателем завершенности фагоцитоза ($-0,68 \pm 0,11$ и $-0,64 \pm 0,12$ соответственно), а также прямой – между содержанием катионных белков и их бактерицидной активностью ($+0,54 \pm 0,14$). Полученные данные подтверждают значение определения активности миелопероксидазы и уровня катионных белков как факторов, характеризующих процесс фагоцитоза.

При сопоставлении изучаемых цитохимических показателей у больных туберкулезом легких с характером гемограмм получены данные, свидетельствующие о том, что не только при измененных, но и при нормальных гемограммах снижается активность миелопероксидазы и уровень катионных белков, увеличивается активность кислой фосфатазы и показатель завершенности фагоцитоза, уменьшается число Т- и увеличивается число В- и О-лимфоцитов. Таким образом, полученные данные позволяют считать вышеназванные показатели довольно чувствительными критериями туберкулезной интоксикации. При изучении же соотношения популяций лимфоцитов в группах больных с различным содержанием лимфоцитов в гемограммах оказалось, что у больных, с нормальным и повышенным содержанием лимфоцитов обнаружено статистически достоверно сниженное (по сравнению с группой здоровых лиц) количество Т- и увеличенное число В- и О-лимфоцитов. Следовательно, процентное содержание лимфоцитов в гемограмме не может быть достаточно информативным показателем состояния реактивности организма у больных туберкулезом легких.

Результаты исследования состояния защитных систем нейтрофилов и соотношение популяций лимфоцитов у больных туберкулезом легких с различной чувствительностью на введение 2 ТЕ РРД-Л по методу Манту свидетельствуют о том, что у больных, положительно реагирующих на туберкулин, независимо от клинической формы, наблюдается лучшее состояние бактерицидных систем нейтрофилов.

При изучении влияния различных сопутствующих заболеваний у больных туберкулезом легких на цитохимические показатели полу-

чены данные, свидетельствующие о том, что отягощение основного заболевания сопутствующей патологией приводит к более выраженному падению активности миелопероксидазы и количества катионных белков.

Средняя продолжительность стационарного лечения больных туберкулезом легких составила $181,2 \pm 11,5$ койко-дня. Независимо от вида применяемой терапии, лечение оказалось эффективным у $84,1 \pm 4,4\%$ больных. У $11,6 \pm 3,9\%$ больных результат лечения при выписке трактовался как «улучшение», а у $4,3 \pm 2,5\%$ – «без изменений». Характерно то, что среди больных основной группы, получавшей в комплексном лечении тканевые препараты В. П. Филатова, лечение было эффективным у $87,0 \pm 4,6\%$, а среди больных контрольной группы, леченных только туберкулостатиками – у $73,3 \pm 11,8\%$ больных.

В процессе комплексной химиотерапии больных туберкулезом легких наряду с нормализацией клинико-рентген-лабораторных данных происходит нормализация показателей функционального состояния нейтрофилов, популяций лимфоцитов. Однако если используемая комплексная химиотерапия к концу стационарного лечения больных способствовала нормализации большинства клинико-рентген-лабораторных показателей, то активность миелопероксидазы, кислой фосфатазы нейтрофилов, уровень катионных белков и их бактерицидная активность перед выпиской не достигали нормы. Причем у больных диссеминированным деструктивным туберкулезом легких процесс нормализации этих показателей наиболее замедлен. Это следует учитывать при дальнейшем лечении больных и, возможно, прогнозировании течения специфического процесса,

В то же время включение в комплексную химиотерапию больных туберкулезом легких тканевых препаратов В. П. Филатова (взвесь ткани плаценты и алоэ) оказывало благоприятное влияние как на клинико-рентген-лабораторные, так и на показатели функционального состояния нейтрофилов, соотношение популяций лимфоцитов в крови (таблица 1). Так, у больных, леченных химиопрепаратами и тканевыми средствами, по сравнению с больными, не получавшими ткань, наблюдается лучшая нормализация активности кислой фосфатазы нейтрофилов ($0,85 \pm 0,02$; $p > 0,05$); уровня катионных белков ($1,37 \pm 0,03$; $p < 0,05$) и их бактерицидной активности ($73,82 \pm 3,12\%$; $p < 0,001$), числа Т- ($64,19 \pm 0,86\%$; $p < 0,001$), В- ($19,96 \pm 0,65\%$; $p > 0,05$), О-лимфоцитов ($15,85 \pm 1,07\%$; $p < 0,01$) и показателя завершенности фагоцитоза ($0,77 \pm 0,02$; $p < 0,05$). Следует отметить, что тканевые препараты в комплексе с туберкулостатиками нормализовали соотношение популяций лимфоцитов и, особенно, числа Т- и О-лимфоцитов при назначении их на фоне измененного количественного соотношения популяций лимфоцитов. Так, число Т-лимфоцитов достоверно возросло

с $51,23 \pm 1,09\%$ до $62,00 \pm 1,12\%$ ($p < 0,001$), а число 0-лимфоцитов снижалось с $29,14 \pm 1,69\%$ до $18,59 \pm 1,49\%$ ($p < 0,001$). У больных с нормальным процентным содержанием популяций лимфоцитов число Т-лимфоцитов практически не изменялось, а число 0-лимфоцитов уменьшалось, становясь ниже нормы. Что касается В-лимфоцитов, то, независимо от исходного количественного соотношения популяций лимфоцитов, число их существенно не изменялось.

Таблица 1

Активность миелопероксидазы, кислой фосфатазы нейтрофилов, содержание катионных белков, число Т-, В- и О-лимфоцитов, а также степень завершенности фагоцитоза у больных туберкулезом легких в конце стационарного лечения в зависимости от вида примененной терапии

Группы больных	Статистические показатели	Активность		Количество катионных белков	Бактерицидная активность катионных белков, %	Популяции лимфоцитов			Показатель завершенности фагоцитоза
		миелопероксидазы	кислой фосфатазы СЦК			Т	В	О	
Больные, получавшие тканевые препараты	М	$2,16 \pm$	$0,85 \pm$	$1,37 \pm$	$73,82 \pm$	$64,19 \pm$	$19,96 \pm$	$15,85 \pm$	$0,77 \pm$
	m	0,09	0,02	0,03	3,12	0,86	0,65	1,07	0,02
	n	47	47	47	47	47	47	47	47
Больные, не получавшие тканевые препараты	М	$2,32 \pm$	$1,06 \pm$	$1,12 \pm$	$51,34 \pm$	$54,00 \pm$	$22,00 \pm$	$24,00 \pm$	$0,94 \pm$
	m	0,17	0,12	0,11	3,19	2,11	1,94	2,54	0,07
	n	10	10	10	10	10	10	10	10
	p	>0,05	>0,05	<0,05	<0,001	<0,001	>0,05	<0,01	<0,05

Таким образом, полученные данные подтверждают целесообразность включения в комплексную химиотерапию больных туберкулезом легких тканевых препаратов ак. В. П. Филатова (взвесь ткани плаценты и алоэ) как средств, не только стимулирующих репаративные

процессы в легких, но и благоприятно влияющих на метаболические, бактерицидные системы нейтрофилов, их поглотительную и переваривающую способность, а также на нормализацию популяций лимфоцитов крови, т.е. обладающих иммунокорригирующим свойством.

При изучении цитохимических показателей лейкоцитов во время возникновения побочных реакций от туберкулостатических препаратов получены данные, согласно которым наибольшим изменениям подверглись уровень катионных белков, процент протеинположительных клеток, бактерицидная активность катионных белков и число О-лимфоцитов.

С целью изучения влияния иммунологического состояния организма больных туберкулезом легких на формирование остаточных изменений в легких мы сопоставили цитохимические показатели лейкоцитов у больных с грубыми и малыми остаточными изменениями в легких в конце стационарного лечения. Полученные данные свидетельствуют о том, что у больных с грубыми остаточными изменениями, по сравнению с группой больных с малыми остаточными изменениями, наблюдается тенденция к ухудшению следующих показателей: снижение активности миелопероксидазы, уменьшение числа Т- и увеличение числа О-лимфоцитов. При этом статистически достоверно уменьшилось количество катионных белков ($1,18 \pm 0,09$; $p < 0,05$) и их бактерицидная активность ($57,29 \pm 4,11$ %; $p < 0,05$). Активность же кислой фосфатазы нейтрофилов и число В-лимфоцитов были практически одинаковыми у больных, независимо от величины остаточных изменений в легких.

Как показывают полученные данные, иммунологическое состояние организма больных туберкулезом легких зависит от возраста больных, определяет течение туберкулезного процесса, степень выраженности туберкулезной интоксикации, играет определенную роль в патогенезе клинических форм туберкулеза легких, фазы процесса, чувствительности больных к туберкулину, влияет на формирование остаточных изменений в легких, частоту, характер побочных реакций при химиотерапии и, следовательно, на эффективность проводимой терапии.

Комплексная оценка результатов проводимой пробы Коха с 25 ТЕ РРД-Л с изучением показателей активности миелопероксидазы, кислой фосфатазы нейтрофилов, уровня катионных белков, а также соотношения популяций лимфоцитов в периферической крови была проведена у 40 больных, поступивших в клинику для определения активности специфического процесса. Из 40 больных проба Коха характеризовалась положительной местной реакцией через 72 часа у 16 больных, из них у одного больного была общая реакция; у 4 больных наблюдались изменения гемограммы (сдвиг лейкоцитарной формулы влево за счет

уменьшения лимфоцитов, увеличение общего числа лейкоцитов, повышение СОЭ), у 4 больных – изменения в составе белковых фракций крови (увеличение альфа-2- и гамма-глобулинов). Очаговой реакции не было ни у одного больного. У больных с отрицательной местной реакцией на туберкулин (24 человека) не было и общей и очаговой реакции, но все же изменения гемограммы наблюдались у 7, а изменения белковых фракций крови – у 4 больных.

С учетом анамнеза, клинико-рентген-лабораторных данных, туберкулинодиагностики, положительной динамики от химиотерапии из 40 больных у 18 диагностированы различные клинические формы активного туберкулеза легких; у 15 динамики процесса не отмечено, из них у 4 – очаговый туберкулез легких в фазе уплотнения, а у 11 – остаточные изменения после перенесенного туберкулеза легких. У 7 больных с преимущественно острым началом заболевания, выраженными физикальными данными и положительной динамикой от проведенной тест-терапии была диагностирована неспецифическая пневмония.

По данным цитохимического обследования, у больных с различными формами активного туберкулеза легких через 72 часа от начала введения туберкулина статистически достоверно снижались активность миелопероксидазы и количество катионных белков. Характерна также тенденция к повышению активности кислой фосфатазы нейтрофилов, уменьшению числа Т- и увеличению числа В- и 0-лимфоцитов. Аналогичные, но менее выраженные изменения цитохимических показателей отмечались и через 48 часов после введения туберкулина. У больных с остаточными явлениями после перенесенного туберкулеза легких и у больных пневмонией изменения изучаемых показателей носили противоположный характер по сравнению с больными активным туберкулезом легких. Так, наблюдалось увеличение активности миелопероксидазы, уровня катионных белков, снижение активности кислой фосфатазы нейтрофилов. Существенных изменений в количественном составе популяций лимфоцитов не было.

Таким образом, комплексная оценка результатов проводимой пробы Коха с изучением показателей активности миелопероксидазы, кислой фосфатазы нейтрофилов, уровня катионных белков, а также соотношения популяций лимфоцитов в периферической крови значительно повышает ее информативность.

Выводы

1. У больных активным туберкулезом легких определяются изменения показателей функционального состояния нейтрофилов пе-

риферической крови – снижение активности миелопероксидазы ($1,64 \pm 0,09$), количества катионных белков ($1,11 \pm 0,06$) и их бактерицидной активности ($35,52 \pm 3,94\%$), повышение активности кислой фосфатазы ($1,04 \pm 0,05$), угнетение фагоцитарных реакций (фагоцитарная активность – $56,69 \pm 1,26\%$, фагоцитарное число – $0,98 \pm 0,05$, показатель завершенности фагоцитоза – $1,24 \pm 0,03$), а также уменьшение числа Т- ($51,76 \pm 1,41\%$), увеличение числа В- ($28,89 \pm 2,30\%$) и 0-лимфоцитов ($20,17 \pm 1,01\%$).

2. Изменения показателей функционального состояния нейтрофилов периферической крови и соотношения популяций лимфоцитов у больных туберкулезом легких зависят от возраста, клинической формы, фазы процесса, выраженности туберкулезной интоксикации, чувствительности к туберкулину и переносимости химиопрепаратов.

3. У больных туберкулезом легких установлены корреляционные связи между отдельными показателями функционального состояния нейтрофилов крови: прямая – между уровнем катионных белков и их бактерицидной активностью ($+0,54 \pm 0,14$), обратная – между содержанием катионных белков, активностью миелопероксидазы и показателем завершенности фагоцитоза ($-0,66 \pm 0,11$ и $-0,64 \pm 0,12$ соответственно). Это подтверждает целесообразность изучения активности миелопероксидазы и уровня катионных белков как факторов, предопределяющих завершенность фагоцитоза.

4. Результаты реакций на туберкулин, введенный больным по методу Р. Коха, более информативны в комплексе с изучением показателей функционального состояния нейтрофилов и соотношения популяции лимфоцитов периферической крови, что может быть использовано с целью определения активности туберкулезного процесса и при дифференциальной диагностике туберкулеза с неспецифической патологией легких.

5. Изучение активности миелопероксидазы, кислой фосфатазы нейтрофилов и лимфоцитов с дифференциацией популяций лимфоцитов, уровня и бактерицидной активности катионных белков нейтрофилов, состояния фагоцитарных реакций в комплексе с клинко-рентгенологическими данными позволяет охарактеризовать уровень неспецифического иммунитета у больных туберкулезом с целью индивидуального подхода к назначению иммунокорректоров.

6. Комплексная химиотерапия с применением десенсибилизирующих средств и тканевых препаратов В.Л. Филатова (взвесь ткани плаценты и алоэ) способствует увеличению количества и улучшению качества лимфоидных фолликулов в легочной ткани, нормализации показателей функционального состояния нейтрофилов и соотношения популяций лимфоцитов периферической крови, что позволяет считать их действие иммуногенным.

7. При комплексной химиотерапии с применением десенсибилизирующих средств и тканевых препаратов В. П. Филатова (взвесь ткани плаценты и алоэ) в зависимости от показателей функционального состояния нейтрофилов, числа популяций лимфоцитов периферической крови эффективность стационарного лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких достигает $87,0 \pm 6\%$.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Влияние тканевых препаратов академика В. П. Филатова на состояние лимфатического аппарата и тканевого иммунитета в комплексной терапии больных туберкулезом легких // Съезд офтальмологов УССР, 7-й (секция тканевой терапии): Тезисы докладов, – Одесса, 1984. – С. 119–120 (в соавт.).

2. Местные иммунные реакции и состояние лимфатической системы при комплексной терапии больных туберкулезом легких // Экспериментальная и клиническая иммунология и аллергология: Межвузовский сборник. – Чебоксары, 1985. – С. 94–96 (в соавт.).

3. Тканевые препараты В. П. Филатова как корректоры механизмов адаптации в комплексной терапии туберкулеза // Конференция с участием иностранных специалистов НИИ им. В. П. Филатова: Тезисы докладов. – Одесса, 1986. – С. 83–84 (в соавт.).

4. Показатели функционального состояния лейкоцитов периферической крови у больных туберкулезом легких // Актуальные проблемы профилактики, клиники и лечения внутренних болезней и хирургической патологии: Матер. конф. молодых ученых и специалистов Одесского мед. ин-та им. Н. И. Пирогова. – Одесса, 1986. – 59 с. – Деп. во ВНИИМИ МЗ СССР № 11736.

5. Сравнительная характеристика показателей неспецифической реактивности у больных с различными формами туберкулеза легких // Там же (в соавт.).

6. Нарушение механизмов адаптаций у больных туберкулезом легких и их коррекция в процессе комплексной терапии // Съезд фтизиатров УССР, 8-й: Тезисы докладов. – Киев, 1987. – С. 189–190 (в соавт.).

С.Н. ГОНЧАРЕНКО

**Клинико-функциональная оценка
эффективности терапии
взвесью плаценты
в гериатрической практике**

14.00.05 - Внутренние болезни

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Одесса 1975

Работа выполнена в кабинете геронтологии Одесского научно-исследовательского института глазных болезней и тканевой терапии им. В. П. Филатова.

Научные руководители:

Н.А. Пучковская, академик АМН СССР

О.В. Коркушко, доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Н.Б. Руденко, доктор медицинских наук, профессор

В.П. Соловьева, доктор биологических наук

Научное учреждение, давшее отзыв о диссертации – Киевский институт усовершенствования врачей.

Защита диссертации состоялась на заседании Ученого совета Одесского медицинского института им. Н.И. Пирогова в 1975 г.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке института по адресу: г. Одесса, ул. Академика Павлова, 4.

Конструкция и содержание диссертации

	Количество страниц
Введение	5
Глава I Клинический опыт применения тканевой терапии (обзор литературы)	19
Глава II Методика проведенных исследований	13
Глава III Клиническая характеристика обследованных	11
- Физиологическое старение	5
- Преждевременное старение	6
Глава IV Клинические результаты лечения препаратом взвеси плаценты	11
1 Изменение самочувствия и длительность лечебного эффекта	2
2 Изменение состояния сердечно-сосудистой системы	2
3 Соматический статус	2
4 Изменение функций желудочно-кишечного тракта	1
5 Изменение функций почек и половой сферы	2
6 Изменение некоторых показателей системы крови	3
Глава V Изменения некоторых показателей системы кровообращения, наступающие под влиянием препарата взвеси плаценты	27
1 Характеристика ряда показателей сердечно-сосудистой системы в исходном состоянии	8
2 Характеристика ряда показателей сердечно-сосудистой системы под влиянием лечения взвесью плаценты	19
Глава VI Влияние препарата взвеси плаценты на основной обмен и потребление кислорода при физической нагрузке и отдыхе	9
- Основной обмен	5
- Потребление кислорода в работе	4
Глава VII Влияние препарата взвеси плаценты на динамику некоторых биохимических показателей	18
- Белковый спектр крови, некоторые показатели липидного обмена	12
- Некоторые показатели андрогенной функции надпочечников	6
Заключение и 10 выводов	18
Указатель литературы состоит из 356 источников на русском и 114 на других языках	

XX век – век революционных научных открытий, социальных преобразований и бурных демографических сдвигов. Впервые в истории развития человеческого общества в экономически развитых странах произошло заметное постарение населения. Изменения возрастной структуры населения неизбежно порождают важные социальные, экономические и медицинские проблемы, в решении которых видная роль принадлежит быстро развивающейся в последние десятилетия науке о старении и старости – геронтологии.

Особенностью современного этапа развития геронтологии является накопление большого фактического материала о закономерностях и механизмах старения организма. Важной заслугой отечественной геронтологии является обоснование представления о старении как внутренне противоречивом процессе – единстве явлений угасания обмена и функций и образования новых адаптационных механизмов. Работами школы отечественных геронтологов (И. И. Мечников, 1904; А. А. Богомолец, 1938; Д. Ф. Чеботарев, 1960, 1963, 1973; В. Н. Никитин, 1963; О. В. Коркушко, 1965, 1968, 1972; Б. Н. Маньковский, 1967, 1972; В. В. Фролькис, 1972, 1974 и др.) убедительно доказано, что по мере старения организма напряженность метаболизма и уровень многих функций прогрессивно понижаются. В этих условиях возрастного понижения обмена и физиологических функций наблюдается формирование ряда новых компенсаторно-приспособительных регуляторных механизмов, изменение форм реактивности, уровня нейрогуморальной регуляции, которыми в определенной мере обеспечивается в стареющем организме сохранность гомеостаза. Отсюда следует, что изыскание средств, способных поддержать и усилить развитие этих компенсаторно-приспособительных механизмов, – основа практической геронтологии.

Особое значение в развитии мировой геронтологии имеют обоснования отечественными геронтологами понятия физиологического и преждевременного, патологического старения (И. И. Мечников, 1912; А. А. Богомолец, 1938; Н. А. Стражеско, 1940; В. В. Фролькис, 1962, 1972; Д. Ф. Чеботарев, 1963; О. В. Коркушко, 1965, 1969; Н. Б. Маньковский, 1969; А. Я. Минц, 1969).

Представление о старении как процессе эволюции организма, активном его приспособлении к изменяющимся условиям и стремление человека к использованию биологического предела долголетия определяют целесообразность активных воздействий на регулирование, стимуляцию физиологических функций в стареющем организме как мер профилактики и борьбы с преждевременным старением.

Большой интерес в этом плане приобретает изучение влияния на функциональное состояние стареющего организма так называемых гериатрических средств – биологически активных веществ неспецифи-

ческого общестимулирующего действия, влияющих на процессы обмена на молекулярном, клеточном, тканевом уровне.

Среди гериатрических средств большого внимания исследователей заслуживает тканевая терапия. За свое более чем 40-летнее существование тканевая терапия прочно вошла в практику всех отраслей медицинской науки, оформилась в самостоятельный раздел лечебной медицины и биологии. Пожалуй, нет ни одной отрасли медицинских знаний, где бы учение о тканевых биогенных стимуляторах не нашло своего подтверждения и практического применения (В. П. Филатов, 1933–1955; В. В. Скородинская, 1939–1972; С. Р. Мучник, 1950–1966; Д. С. Щастный, 1951–1962; И. С. Черкасов, 1955; Cordaro M., 1955; И. Г. Ершкович, 1956; А. А. Окс, 1956–1958; Л. Ф. Фишез, 1957; Zinnitt F., 1959; Hammer O., Klugman H., 1960; Л. Т. Кашинцева, 1962; Н. И. Шпак, 1963; Г. П. Зайцев, В. Т. Порядин, 1963; Т. Е. Гнилорыбов, 1963; А. М. Розенцвайг, 1963; Э. С. Оречкин, 1963; Н. А. Пучковская, С. Р. Мучник, 1968; О. В. Коркушко и др., 1968; Н. В. Свечникова и сотр., 1968; Д. Ф. Чеботарев и сотр., 1968; В. П. Хриненко, 1969; Е. Г. Калиновская, 1969–1970; Freitag A., 1970; М. И. Тараненко, 1972; А. С. Джианоли, 1972; Зелинский, 1973 и др.). Исключением в этом плане является гериатрия. Немногочисленные данные литературы о применении тканевого лечения у людей пожилого и старческого возраста (О. В. Коркушко и др., 1968; Е. П. Подрушняк и др., 1968; Н. В. Кочубей, 1968; Е. Г. Калиновская, 1970) еще недостаточны для установления особенностей влияния этого метода на стареющего человека и выработки рекомендаций об использовании тканевых препаратов в гериатрии. Между тем современные представления об интимных путях влияния тканевого лечения на живой организм (В. П. Филатов, 1937; Н. А. Пучковская, С. Р. Мучник, 1968; И. И. Чикало, 1972; В. П. Соловьева, 1972) достаточно убедительно обосновывают важные теоретические предпосылки использования этого вида лечения в гериатрической практике.

Три главных аспекта учения о тканевой терапии делают использование тканевых препаратов у людей старшего возраста перспективными.

1. Согласно главной концепции тканевой терапии В. П. Филатова (В. П. Филатов, 1937, 1955; Н. А. Пучковская, С. Р. Мучник, 1968; И. И. Чикало, 1972, и др.), введенные в организм биогенные стимуляторы активируют в нем жизненные процессы, усиливают обмен веществ, повышают физиологические функции, увеличивают сопротивляемость к патологическим воздействиям, повышают его регенераторные свойства.

К настоящему времени геронтология уже располагает большим запасом научных материалов, убеждающих в том, что старение характеризуется снижением ряда физиологических функций организ-

ма, падением общебиологической реактивности, извращением метаболических процессов. С другой стороны, доказана принципиальная возможность действенной стимуляции, регуляции измененных с возрастом функций. Таким образом, использование тканевой терапии в гериатрической практике как средства с высокой способностью стимулировать функции организма, нормализовать его обменные процессы, теоретически обоснованно для профилактики и лечения преждевременного старения организма.

2. В экспериментах на животных учениками и последователями В. П. Филатова (В. П. Соловьева, Е. М. Липовецкая, 1968; В. П. Соловьева, 1972; Н. А. Пучковская и др., 1972) доказано, что тканевая терапия достаточно эффективна в лечении и профилактике атеросклероза. Если учесть, что атеросклерозом, той или иной преимущественной локализации, страдает большинство людей старшего возраста, то станет понятным возрастающий интерес к изучению влияния тканевых препаратов на стареющий организм. Поэтому перспектива использования противоатерогенного эффекта тканевых препаратов у людей стареющего возраста является второй важной теоретической предпосылкой для применения тканевой терапии в гериатрической практике.

3. Установленные нормализующие, регулирующие, антитоксические свойства тканевых препаратов и способность их влиять на реактивность стареющего организма животного (В. П. Соловьева, 1972; Н. А. Пучковская и др., 1972) предлагают использование этого вида лечения в комплексе с другими препаратами с целью усиления их терапевтической эффективности, предупреждения лекарственной интоксикации, побочных действий при медикаментозном лечении, что так часто наблюдается у людей старших возрастов. Тем самым определяется третья, не менее важная предпосылка к использованию тканевых препаратов в гериатрии.

Острая актуальность борьбы с преждевременным старением, наличие теоретических предпосылок, экспериментальных обоснований, а также отдельных обнадеживающих клинических наблюдений успешного использования тканевых препаратов в гериатрии настоятельно требовали проведения дальнейших комплексных клинических исследований по изучению тканевых препаратов в лечении и профилактике преждевременного старения человека.

Целью нашей работы являлось изучение терапевтической эффективности одного из наиболее активных тканевых препаратов – взвеси плаценты при преждевременном и физиологическом старении, научное обоснование дозировок, схем лечения взвесью плаценты людей пожилого и старческого возраста по данным непосредственных и отдаленных наблюдений. Непосредственные результаты лечения учитывались после первого курса терапии, отдаленные – после второго-четвертого.

Работа выполнялась в 1967–1974 годах в кабинете геронтологии Одесского института глазных болезней и тканевой терапии им. В.П. Филатова в координации с Институтом геронтологии АМН СССР. Исследование проведено на 135 пациентах (у 30 из них, в возрасте 45–59 лет, имелись признаки преждевременного старения) и 105 практически здоровых в возрасте 60–89 лет, которые старели в основном по физиологическому типу. Всем исследуемым проведено четыре курса лечения взвесью плаценты. Курс лечения состоял из трех подкожных введений взвеси плаценты (по 2 мл) с интервалами между ними в десять дней. Перерывы между курсами лечения составляли три, шесть месяцев.

Эффективность тканевого лечения определялась до и после каждого курса. При этом изучалось функциональное состояние сердечно-сосудистой системы, газообмена, функции коры надпочечников, особенности белкового, липидного, углеводного обменов.

О состоянии функции сердечно-сосудистой системы мы судили по данным клинических исследований, электрокардиографии, реографии, осциллографии. Изучение состояния сердечно-сосудистой системы производилось не только в состоянии покоя, но и под влиянием функциональных нагрузок – ходовой пробы и пробы Мастера, что позволяло охарактеризовать особенности реактивности сердечно-сосудистой системы. Газообмен изучали с помощью аппарата Белау, также в условиях основного обмена и физической нагрузки. Все это позволило определить диапазон приспособительных возможностей организма испытуемого как в исходном состоянии, так и динамику способности его к адаптации в связи с лечением препаратом взвеси плаценты.

Результаты исследований подтвердили, что у физиологически и преждевременно стареющих значительно снижаются функциональные возможности сердечно-сосудистой системы, нарушается центральное и периферическое кровообращение, ослабевает и извращается сосудистая реактивность.

Эти явления выразились в изменении биоэлектрической активности, замедлении атриовентрикулярной и внутрижелудочковой проводимости. Были выявлены значительные нарушения в процессе реполяризации, что в сочетании с удлинением электрической систолы QT, снижением систолического показателя свидетельствовало о наличии скрытой коронарной недостаточности и снижении сократительной способности миокарда.

По данным наших исследований, выявлено снижение сердечного выброса: ударный объем (УО) у преждевременно стареющих составлял $41,48 \pm 1,46$ мл, а у пожилых и старых – $3,50 \pm 1,04$ мл ($P < 0,05$). Наблюдаемое снижение сердечного выброса у людей старших возраст-

ных групп следует связывать с уменьшением метаболизма. В пользу этого свидетельствуют данные исходно сниженного у пациентов сердечного выброса и основного обмена.

Нарушение периферического кровообращения характеризовалось клиническими проявлениями в виде ишемических синдромов, связанных с ними нарушений функций органов и систем, ухудшения самочувствия. Установлено нарушение сосудистого тонуса, протекавшее преимущественно по типу спазмов сосудов. Об этом свидетельствовали результаты серии комплексных реографических и осциллографических исследований. В первой группе реографический индекс (РИ) был $0,58 \pm 0,04$ при норме $0,80 \pm 0,31$, по О.В. Коркушко (1968) для лиц 50–60 лет, и во второй группе – $0,64 \pm 0,025$. Осцилляторный показатель (ОП) в первой группе составлял $4,5 \pm 0,58$ мм, во второй – $6,3 \pm 0,4$ мм при норме 8–12 мм (Гиттер, Хейль-мейер, 1966). Одновременно наблюдался рост реографического индекса ТА/ТХ и осциллографического коэффициента ЛПО/ППО, уплощение и растянутость волн и зубцов. Об изменении периферического кровообращения свидетельствует также закономерное повышение периферического сосудистого сопротивления. У преждевременно стареющих оно составляло 2574 ± 182 дин/см⁵сек, у пожилых и старых было 3040 ± 89 дин/см⁵сек. Возрастные нарушения тонуса сосудов, их ригидность мы склонны объяснить не только органическими изменениями в них, но в определенной мере и функциональными нарушениями в центральном и периферическом аппарате их регуляции.

Выявлены изменения сосудистой реактивности. При холодовой пробе часто полностью отсутствовали реакции (в первой группе – у 30%, во второй – у 10%, неадекватностью реакций отличались 17% лиц первой группы и 20% – второй. При этом реакции характеризовались затяжным восстановительным периодом.

Нами отмечено, что нарушения сосудистой реактивности у преждевременно стареющих по частоте и степени не уступают и даже превосходят таковые у физиологически стареющих лиц пожилого и старого возраста.

Возрастное снижение функциональных возможностей сердечно-сосудистой системы, повышенная значимость ее нейрогуморальной регуляции подтверждаются сравнением выявленных сдвигов артериального давления крови, сердечного выброса и частоты сердечных сокращений под влиянием физической нагрузки. Характерным для этих изменений является замедленный выход системы кровообращения на рабочий уровень при физической нагрузке и столь же запоздалое восстановление сдвигов.

Таким образом, при физиологическом старении снижаются функциональные возможности сердечно-сосудистой системы, условия ее

регуляции, а преждевременное старение интенсифицирует эти процессы.

Одновременно исследовался основной обмен и потребление кислорода при физических нагрузках. Напряженность основного обмена оказалась значительно пониженной, составляя в группе преждевременного старения 14,38%, у пожилых и старых – 15,58%, что следует связывать со снижением тканевого дыхания и окислительных процессов (М. С. Мильман, 1939; Dill et al., 1940; Shock N., 1962; В. Н. Шкулов, 1963; Н. Н. Сиротинин, 1963; О. В. Коркушко, Л. А. Иванов, 1971 и др.). Особенно отчетливые изменения газообмена обнаружены под влиянием физической нагрузки. У преждеременно стареющих выявленная кислородная стоимость работы составляла 1045 мл; у пожилых и старых – 996 мл. При этом кислородный долг у преждеременно стареющих был 550 мл; у пожилых и старых – 560 мл.

Сопоставление результатов деятельности сердечно-сосудистой системы с особенностями газообмена во время физической нагрузки показывает неэкономность обеспечения кислородом организма обследуемых пациентов. Это положение хорошо иллюстрируют данные «кислородного пульса», выраженные в покое у преждеременно стареющих $3,65 \pm 0,09$, у пожилых и старых $3,17 \pm 0,08$ мл и в пробе Мастера, соответственно по группам – $10,80 \pm 0,86$ и $10,16 \pm 0,29$ мл. Примечательно и то, что у лиц с преждевременным старением, несмотря на более молодой возраст, отмечена аналогичная динамика напряженности газообмена в рассматриваемых исходных показателях кислородной стоимости работы, «кислородного пульса», восстановительного периода.

Серия биохимических исследований выявила значительную диспротеинемию крови, характеризующуюся снижением концентрации альбуминовой фракции и подъемом уровня глобулинов. У преждеременно стареющих количество альбуминов снизилось до $47,24 \pm 0,62\%$, при норме для пятого-шестого десятилетия $63,6 \pm 4,0\%$, у пожилых и старых – до $44,9 \pm 0,67\%$. Соответственно этому уровень глобулинов составлял $52,76\%$ и $65,1\%$. В силу этих сдвигов оказался значительно сниженным альбумин-глобулиновый коэффициент (в первой группе 0,9, во второй – 0,7). Анализ глобулиновых фракций показал, что повышение концентрации глобулинов было связано в основном с нарастанием α_2 - и γ -глобулинов. При этом у части лиц отмечено повышение уровня В-липопротеидов (в первой группе $651,29 \pm 12,43$ мг%; во второй – $652,12 \pm 9,76$ мг%). Повышенным оказался также уровень холестерина в крови. У преждеременно стареющих он достигал $229 \pm 5,9$ мг% при норме для этого возраста 180 мг%, у пожилых и старых – $233,8 \pm 5,19$ мг%.

Значительные изменения обнаружены и в функциональном состоянии коры надпочечников. Мы отдаем себе отчет, что судить о много-

сторонней деятельности коры надпочечников только по уровню 17-кетостероидов недостаточно. Однако изменения андрогенной функции коры надпочечников являются наиболее информативными для подобного рода изысканий. Результаты выполненных исследований показали, что с возрастом снижается выделение 17-кетостероидов с суточной мочой. Уровни 17-кетостероидов у преждевременно стареющих составили $7 \pm 0,4$ мг% и практически соответствовали уровню, обнаруженному у физиологически стареющих лиц пожилого и старого возраста ($6,7 \pm 0,29$ мг%). Нарушение мочеиспускания отмечено у 17,7% исследуемых, ослабление или потеря половой потенции – у 65,3%.

Нами установлено, что до лечения имели место значительные нарушения состояния здоровья и снижение уровней изучавшихся физиологических функций, биохимических показателей в группе преждевременно и физиологически стареющих людей. Это особенно характерно для преждевременно стареющих, у которых, несмотря на более ранний возраст (45–59 лет), наблюдается не только одинаковый уровень функций в сравнении с таковым у физиологически стареющих людей 60–89 лет, но и понижение его.

Эти факты еще раз подтверждают научную обоснованность существующих представлений о преждевременном старении и аргументируют актуальность настоящего исследования, направленного на изыскание действенных биологических средств предупреждения и лечения патологического типа старения человека.

Проведенные исследования убеждают, что при лечении взвесью плаценты происходят положительные изменения в функциях организма при преждевременном и при физиологическом старении. В результате лечения отмечена положительная динамика общеклинических показателей, учет и анализ которых проводился по специально разработанной программе, в значительной степени позволяющей избежать субъективизма в оценке состояния здоровья пациента.

Из 135 исследуемых в 82,3% уже после первого курса лечения выявлено улучшение самочувствия, что, как правило, выражалось повышением общего тонуса организма, уменьшением или исчезновением симптомов, характеризующих нарушения функций отдельных систем и отражающих улучшение физического и психического здоровья. Так, после лечения закономерно исчезла общая слабость (у 77,77%), утомляемость (у 80,00%), головокружение (у 43,70%), нарастали работоспособность, физическая и психическая выносливость, улучшалось настроение, исчезала неудовлетворенность жизнью, повышался интерес к происходящему, возникало стремление к деятельности. Прекращались имевшиеся до лечения боли в области сердца (у 72,59%), в конечностях. Нормализовался сон (у 37,6%). Наблюдаемые становились более подвижными, энергичными, жизнерадостными.

Положительный эффект от препарата взвеси плаценты наступал, как правило, после первого курса лечения, нарастал и сохранялся после повторных курсов терапии. В межкурсовые периоды у части пациентов отмечался спад хорошего самочувствия, не достигающий, однако, исходного состояния и выравнивающийся с последующим курсом лечения. Примерно у 1/3 всех наблюдаемых положительный эффект от препарата взвеси плаценты нарастал от курса к курсу, не снижаясь и в межкурсовые периоды.

Под влиянием препарата взвеси плаценты улучшалось состояние сердечно-сосудистой системы. После лечения наблюдалась нормализация сосудистой реактивности. Так, в ответ на холодовой раздражитель исчезали отрицательные реакции и возрастала сила реакций у 58,5% преждевременно стареющих, у 22% пожилых и старых. При этом восстановительный период сократился соответственно по группам в 61 и 68%.

О нормализации сосудистого тонуса свидетельствовали данные осциллографических и реографических исследований. Осцилляторный показатель увеличился у 44,8% в группе преждевременно стареющих, у 54,1% пожилых и старых при среднем по группе приросте соответственно на 24,0 и 34,5% ($P < 0,05$). При этом коэффициент ЛПО/ППО снизился по группам у 39,7 и у 38,25%, уменьшаясь в среднем в первой группе на 15% и во второй – на 15,2%. Приведенные данные подтверждаются также ростом реографического индекса, что наблюдалось у 62,8% преждевременно стареющих, у 57,9% пожилых и старых при среднем по группам приросте РИ у 19 и 11% ($P < 0,05$). Одновременно отмечено уменьшение индекса ТА/ТХ: среди преждевременно стареющих у 52% и среди пожилых у 47,6% наблюдаемых при среднем по группам снижении соответственно на 24,1 и 21,4% ($P < 0,05$).

Терапия взвесью плаценты оказала нормализующее влияние и на уровни артериального давления в виде снижения его величин в случаях повышения. Особого внимания заслуживает группа лиц (11 человек) с артериальной гипотонией. У них было отмечено нормализующее повышение артериального максимального давления крови на $10,03 \pm 1,18$ и минимальное, на $9,14 \pm 2,03$ мм рт. ст.

Лечение взвесью плаценты вызвало определенную нормализацию биоэлектрической активности миокарда, что наиболее отчетливо проявилось в процессах реполяризации. Так, повышение зубца QT произошло у лиц первой группы на 16,7%, во второй – на 8,1%. Эти явления следует связывать с уменьшением гипоксии миокарда, его субэндокардиальных слоев, которые, по мнению Clawson B. (1941), Wheat et al., (1950), Simonson E., Keys A. (1956), В. О. Коркушко (1968), особенно подвержены гипоксии при возрастных и атеросклеротических изменениях.

В процессе лечения менее всего отмечены изменения в функции проводимости, что мы склонны объяснять органическими изменениями в проводниковой системе миокарда этих лиц. Наши данные находят подтверждение в экспериментальных исследованиях на животных, проведенных В. П. Соловьевой (1965).

После лечения произошло также повышение минутного объема кровообращения за счет увеличения сердечного выброса, о чем свидетельствовало не учащение сердечных сокращений, а урежение их. Сердечный выброс в группе преждевременно стареющих в среднем вырос на 18,7% у пожилых и старых – на 25%. Повышение сердечного выброса можно связать с активацией общего метаболизма, о чем свидетельствует повышение основного обмена. Наряду с этим выявлено снижение периферического сосудистого сопротивления, что обуславливается улучшением проходимости артериальных сосудов вследствие нормализации сосудистого тонуса.

Об улучшении после лечения функционального состояния сердечно-сосудистой системы свидетельствуют также результаты исследования при стандартной физической нагрузке. Отмечен менее выраженный прирост ритма сердечных сокращений (в первой группе на 9%, во второй – на 12,7%), сократился восстановительный период нормализации гемодинамических сдвигов.

Таким образом, нашими исследованиями установлено, что препарат взвеси плаценты оказывает многостороннее нормализующее действие на сердечно-сосудистую систему старых людей, которое в конечном счете сводится к активации периферического и центрального кровообращения, к росту гемодинамической продуктивности всей системы у стареющих людей, что в известной мере отражает противоатерогенное действие препарата.

В итоге лечения с ослаблением явлений скрытой возрастной недостаточности гемодинамики в соответствующей мере снижается и циркуляторный компонент возрастной гипоксии, а с ним и предпосылки к интенсификации процессов и темпов старения. Более того, итоги лечения препаратом взвеси плаценты физиологически и преждевременно стареющих людей показывают, что в результате двухлетней терапии деятельность сердечно-сосудистой системы не только не снизилась, как это закономерно происходит и что отмечается в последних исследованиях Института геронтологии, но отчетливо возросла. Такое наблюдение особенно примечательно в отношении лиц с явлениями преждевременного старения и характеризует препарат как лечебное гериатрическое средство. Отсутствие за время терапии отрицательных сдвигов у физиологически стареющих определяет взвесь плаценты как профилактический препарат.

Как свидетельствуют результаты проведенных нами комплекс-

ных исследований и данные литературы, снижение тканевых окислительных процессов является характернейшей особенностью старения и оказывает существенное влияние на темп развития и выраженность возрастных изменений органов и систем (М. С. Мильман, 1939; Dill D. et al., 1940; Shock N., 1962; В. Н. Шкулов, 1963; Н. Н. Сиротинин, 1963; О. В. Коркушко, В. И. Джемайло, 1965; Д. Ф. Чеботарев и др., 1969; Л. А. Иванов, 1969; О. В. Коркушко, Л. А. Иванов, 1971, и др.).

К настоящему времени установлено, что уменьшение тканевого дыхания можно рассматривать как частичное проявление тканевой гипоксии (Д. Ф. Чеботарев и др., 1969), являющейся объектом эффективного воздействия гериатрических средств – витаминов (Н. И. Хаташвили, 1968; О. В. Коркушко, Л. И. Иванов, 1972), новокаина (К. И. Пархон, 1959; Aslan A. et al., 1963), оксигенотерапии (Л. И. Иванов, 1974). Поэтому представляло интерес изучение влияния препарата взвеси плаценты на состояние тканевых окислительных процессов обследованных нами людей.

В процессе исследования выявлено, что основной обмен под влиянием взвеси плаценты повысился у преждевременно стареющих на 6%, у пожилых и старых – на 7,5%, но наиболее существенно газообмен изменился в условиях пробы Мастера. Так, если до лечения кислородная стоимость работы в группе преждевременно стареющих составила $1045 \pm 11,30$ мл, то после лечения – $981 \pm 11,37$ мл ($P < 0,05$); у пожилых и старых – соответственно $996 \pm 12,70$ мл и $941 \pm 7,42$ мл ($P < 0,05$). Значительно снизился и кислородный долг, что выражалось для первой группы снижением на 10,5%, а для второй – на 14,5%.

Под влиянием тканевой терапии взвесью плаценты нормализовался белковый состав крови, что особенно важно для лиц с явлениями гипопроотеинемии. Определенное повышение концентрации общего белка Крови было связано с некоторым подъемом уровня альбуминов и в такой же мере со снижением глобулиновой фракции. Такую направленность изменений можно объяснить улучшением функционального состояния печени как основного продуцента альбуминов крови. Эти результаты показывают, что, применяя терапию взвесью плаценты, можно активизировать синтез белков, чем способствовать самообновлению белковых субстратов. Эти факты очень значимы, ибо, как показывают А. В. Нагорный (1940, 1948), Н. И. Буланкин, Е. В. Парина (1963), В. Н. Никитин (1969), А. В. Палладии, Я. В. Белик (1970) В. П. Мищенко (1974) и др., для процесса старения характерно снижение синтеза белка.

Отмечено также нормализующее влияние лечения на липидный обмен. Особенно отчетливо это проявилось у лиц с исходно повышенной концентрацией липидов. Так, в группе преждевременно стареющих уровень В-липопротеидов снизился на 18,20%, у пожилых и ста-

рых – на 14,18%. Соответственно этому произошло также снижение уровня холестерина в первой группе на 12,5% и во второй – на 16%.

Следовательно, есть основания полагать, что применение взвеси плаценты может быть использовано наряду с другими методами как для лечения, так и для профилактики атеросклероза. Такой механизм влияния взвеси плаценты особенно важен для гериатрической практики, так как наравне с общестимулирующим влиянием препарат оказывает антиатерогенное действие. Это вполне согласуется с клиническими (Г.П. Зайцев, В.Т. Порядин, 1963; Т.Е. Гнилорыбов, 1963; Freitag A., 1970; Н. А Пучковская и др., 1972) и экспериментальными данными (В.П. Соловьева, Е.М. Липовецкая, 1968; В.П. Соловьева, 1972).

Терапия взвесью плаценты оказала также существенное влияние на углеводный обмен при его исходном нарушении. При состояниях, близких к гипергликемии, отмечено отчетливое снижение уровня сахара крови. Так, в группе преждевременно стареющих при исходном уровне сахара $120,66 \pm 3$ мг% произошло снижение концентрации до $94,45 \pm 2,9$ мг% ($P < 0,05$); у пожилых и старых – соответственно с $131,61 \pm 2,70$ до $119,43 \pm 4,30$ мг% ($P < 0,05$). Важность этого нормализующего углеводный обмен эффекта взвеси плаценты несомненна, если учесть повышенную частоту гипергликемии и преддиабета у лиц старших возрастов (М.С. Мережинский, 1956; Burger M., 1960; Studer E. et al., 1969; П. А. Орлов, 1971, и др.).

Особенно отчетливое нормализующее влияние взвеси плаценты наблюдалось на функцию коры надпочечников. Как у преждевременно стареющих, так и у лиц с физиологическим старением происходило повышение продукции и выделения с суточной мочой 17-кетостероидов – прирост их уровня составил в первой группе 17,85% ($P < 0,05$), во второй – 9,70% ($P < 0,05$). Активация взвесью плаценты андрогенной функции надпочечников клинически сопровождалась нормализацией мочеиспускания и повышением половой потенции, что отмечено у 27,6% исследуемых лиц.

Представленные факты свидетельствуют об эффективности курсового лечения взвесью плаценты по отношению к ряду физиологических функций стареющего организма. Данные литературы и результаты проведенных исследований со всем основанием позволяют связать благоприятные сдвиги в физиологических функциях стареющего организма с улучшением метаболических процессов в организме в результате применения взвеси плаценты. Подробное объяснение основывается на главной концентрации в гипотезе тканевой терапии, согласно которой введенные в организм биологически активные субстанции регулируют обменные процессы, активируют физиологические функции. Это положение подкрепляется результатами экспериментального изучения

интимных механизмов действия на организм тканевого лечения. Так, по данным В. И. Савицкого (1966, 1972), Н. А. Пучковской, С. Р. Мучника (1968), И. И. Чекало (1972), тканевые препараты повышают активность таких ферментов, как глицерофосфатдегидрогеназа, глютаминдегидрогеназа, сукцинатдегидрогеназа, в жизненно важных органах – сердечной мышце, печени, почках и др. Сбалансированность ферментных систем (дегидразы, цитохромоксидазы, каталазы, холинэстеразы) в условиях тканевого лечения описана А. В. Сысоевым (1955).

Помимо этого, основываясь на результатах собственных клинико-функциональных исследований, мы полагаем, что наблюдаемая в процессе терапии препаратом взвеси плаценты активация ряда сниженных с возрастом функций обусловлена в значительной мере способностью препарата улучшать кровообращение.

Таким образом, результаты проведенных нами комплексных клинико-функциональных исследований дают основание считать тканевую терапию препаратом взвеси плаценты биологически активным, действенным методом профилактики и лечения преждевременного старения.

Выводы

1. Процесс старения характеризуется сокращением функциональных возможностей различных органов и систем, изменением обменных процессов.

2. Преждевременное старение ускоряет развитие возрастных изменений и приводит к более выраженному нарушению их. Особенно резко эти изменения выявляются со стороны сердечно-сосудистой системы, газообмена, белкового, липидного обмена, андрогенной функции коры надпочечников.

3. У людей с преждевременным старением, у пожилых и старых лиц с физиологическим типом старения курсовое лечение препаратом взвеси плаценты оказывает положительный клинический эффект на общее состояние организма, активизирует и нормализует функциональное состояние органов и систем, что выражается в улучшении показателей физического и психического здоровья.

4. Под влиянием взвеси плаценты расширяются функциональные возможности сердечно-сосудистой системы, повышается сократительная способность миокарда, улучшаются условия гемодинамики, нейрогуморальной регуляции, нормализуется сосудистая реактивность.

5. Терапия взвесью плаценты, активируя окислительные процессы в тканях, приводит к повышению основного обмена, к улучшению га-

зообмена, что особенно отчетливо наблюдается при изучении газообмена в условиях физической нагрузки (сокращается период «вработывания», время максимального развития сдвигов, восстановительный период, снижается кислородная стоимость выполненной работы). Такая направленность изменений отражает улучшение подвижности и согласованности физиологических систем обеспечения газообмена.

6. В процессе лечения отмечено повышение активности андрогенной функции коры надпочечников. Это подтверждается не только повышением уровня 17-кетостероидов в суточной моче, но и результатами клинических наблюдений: ростом половой потенции, нормализацией мочевого выделения.

Под влиянием лечения взвесь плаценты нормализуются некоторые стороны белкового, жирно-липидного, углеводного обменов, стимулируется гемопоэз.

7. Нормализация белково-жиро-липидного, углеводного обмена, андрогенной функции коры надпочечников, активация гемопоэза, наступающие в стареющем организме при лечении препаратом взвеси плаценты, наряду с улучшением при этом функции сердечно-сосудистой системы, выдвигают препарат взвеси плаценты в ряд средств, могущих быть использованными для лечения и профилактики атеросклероза.

8. Многостороннее положительное влияние взвеси плаценты на различные функции и обменные процессы стареющего организма позволяют рекомендовать это лечебное средство как препарат биотрофического действия в гериатрической практике. Препарат взвеси плаценты с успехом может быть использован как с целью профилактики, так и для лечения преждевременного старения.

9. Наиболее оптимальной схемой использования препаратов взвеси плаценты является назначение его в виде курсовых приемов: первый курс состоит из трех подкожных инъекций взвеси плаценты в количестве 2 мл с интервалами в 10 дней. Повторные курсы следует проводить через три-шесть месяцев с учетом наблюдаемого эффекта.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Влияние метода тканевой терапии на сосудистый тонус пожилых и старых людей. В кн.: Диалектико-материалистический анализ основных методов исследования в биологии и медицине. Киев, 1972, с. 274–282.

2. Изменение минутного объема кровообращения и периферического сопротивления кровотоку у лиц среднего, пожилого и старческого возраста под влиянием тканевой терапии. В кн.: Профилактика и ле-

чение заболеваний сельскохозяйственных животных. Одесса, 1972 г., с. 109–112.

3. Динамика уровня 17-кетостероидов в суточной моче лиц среднего, пожилого и старческого возраста под влиянием тканевой терапии (в соавторстве с В. Н. Кефер). В кн.: Профилактика и лечение заболеваний сельскохозяйственных животных. Одесса, 1972, с. 153–156.

4. Тканевая терапия в гериатрии (в соавторстве с С. Р. Мучником). В кн.: Профилактика и лечение заболеваний сельскохозяйственных животных Одесса, 1972 г., с. 35–40.

5. Тканевая терапия сердечно-сосудистых расстройств у людей пожилого и старческого возраста (в соавторстве с Н. А. Пучковской и С. Р. Мучником). Москва, 1972 г. Внешторгиздат (на немецком, французском, английском языках).

6. Применение тканевой терапии в гериатрии (в соавторстве с Н. А. Пучковской, С. Р. Мучником). В кн.: Международный конгресс геронтологов. Киев, 1972 г., т. 3. с. 376.

7. Влияние тканевой терапии на содержание РНК эритроцитов у людей пожилого возраста (в соавторстве с Е. П. Сотниковой). В кн.: 9-м Международный конгресс геронтологов. Киев, 1972 г., т. 3, с. 390.

8. Влияние тканевых препаратов на содержание сульфгидрильных и аминокрупп в эритроцитах людей пожилого возраста (в соавторстве с Е. П. Сотниковой). В кн.: Профилактика и лечение заболеваний сельскохозяйственных животных. Одесса, 1972, с. 236–237.

9. Тканевая терапия. Киев «Здоровья», 1975 г. (соавторы Н. А. Пучковская, А. Н. Гончарук, А. А. Зелинский, С. Р. Мучник, Э. С. Оречкин, В. П. Соловьева, М. И. Тараненко, Л. С. Терентьева, И. И. Чикало, В. А. Шилейко, Н. И. Шпак).

Материалы диссертации доложены на:

1. 9-м Международном конгрессе геронтологов. Киев, 1972 г.

2. Межвузовской научной конференции по проблеме: Применение биогенных стимуляторов в ветеринарии и животноводстве. Одесса, 1972 г.

3. На заседаниях Ученого совета Одесского НИИ глазных болезней и тканевой терапии им. акад. В. П. Филатова (январь 1973 г.; октябрь 1974 г.; январь 1975 г.).

В. С. ТИНДИТНИК

**Тканевая терапия
по академику В.П. Филатову
при гипертонической болезни**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Омск 1955

Кафедра пропедевтики внутренних болезней педиатрического факультета Омского государственного медицинского института им. М.И. Калинина

Структура. Работа изложена в 2 томах на 778 страницах с добавлением к тексту 203 рисунков. Диссертация содержит 4 главы, из коих глава I посвящена литературному обзору по вопросу о современном состоянии проблемы гипертонической болезни и ее лечения, а также по вопросу о тканевой терапии по акад. В. П. Филатову и ее применении при данной болезни. Собственным исследованиям отведены главы II, III и IV.

Глава II посвящена описанию задач, плана работы, состава больных и отбора их в порядке проводившейся клиникой диспансеризации. Здесь дано подробное описание всех применявшихся методик исследования гипертонических больных как в период их клинического наблюдения, так и в дальнейшем, при диспансерном учете отдаленных результатов лечения.

Глава III представлена четырьмя разделами, в которых изложены все клинические наблюдения по теме диссертации соответственно классификационной схеме гипертонической болезни, предложенной В. Ф. Зелениным (I, II, III и IV стадии). В этой главе приведены все собранные материалы исследований, даны их анализ и оценка, а также в качестве развернутых клинических примеров представлены 17 историй болезни со всеми материалами исследования и наблюдения как в периоде стационарного пребывания, так и при диспансерном учете отдаленных результатов лечения.

Глава IV посвящена обсуждению собственного материала и критике необоснованных выпадов против филатовской тканевой терапии в целом и, в частности, против ее применения при гипертонической болезни.

За главой IV следуют выводы и заключение. В конце работы приведен библиографический список всех цитированных и использованных автором литературных источников (721).

Глава I (литературный обзор).

В первой части главы дается развернутый очерк современного состояния проблемы гипертонической болезни. В начале обзора приведены справки об истории вопроса со времени Брайта. Освещение вопроса этиологии и патогенеза также представлено в строго историческом плане. При этом показана выдающаяся, передовая роль отечественной последовательно материалистической физиологии второй половины XIX и XX вв. во главе с И. М. Сеченовым, И. П. Павловым и Н. Е. Введенским. Одновременно подчеркнута практическое значение в международном аспекте широчайшего внедрения в практическую медицину отечественного метода измерения артериального кровяного давления по Короткову.

Наиболее прочным базисом для создания правильных представлений о действительных причинных связях, ведущих к возникнове-

нию гипертонической болезни, служит учение И. П. Павлова о высшей нервной деятельности, о регулирующей роли коры полушарий головного мозга и об экспериментальных неврозах. В основе возникновения гипертонической болезни были найдены функциональные нарушения нервных механизмов, регулирующих деятельность сердечно-сосудистой системы.

В обзоре приведены особые черты, оригинальные особенности всех известных отечественных школ, принимавших участие в разработке проблемы гипертонической болезни.

В развернутом виде представлено учение о гипертонической болезни таких наших классиков, как Ланг, Зеленин, Тараев, Мясников, Фогельсон, Коган-Ясный, Гринштейн, Вальдман, Гротэль, Куршаков, М. Б. Коган, Аничков, Быков, Вайль, Тур, Горев, Лукомский, Пшоник, Рогов, Карлик и Бурачевский, Куденко, Лихциер, Шлирт и др. Обзор содержит также очерк основных особенностей учения главнейших зарубежных ученых, как, например, Эйман, Фишберг, Тайлер, Пейдж, Коркоран и др., а также наши критические замечания по адресу отдельных реакционных (фашиствующих) ученых Запада.

Во второй части обзора приведено учение В. П. Филатова об основах созданной им теории тканевой терапии или лечения биогенными стимуляторами. Приведены многочисленные экспериментальные исследования, принадлежащие автору, его школе и др. исследователям, а также многочисленные клинические наблюдения как самого автора, его учеников и сотрудников, так и представителей различных других медицинских специальностей, опубликовавших свои наблюдения по применению филатовской тканевой теории при различных заболеваниях, начиная с 30-х годов текущего столетия. Во второй части обзора нами приведены, также в довольно развернутом виде, последние инструктивные материалы, изданные самим акад. В. П. Филатовым и институтом, им возглавляемым, о вариантах различных путей введения биогенных стимуляторов в организм при тканевой терапии, о комплексировании различных отдельных вариантов этой терапии, о приготовлении и применении материалов как животного, так и растительного происхождения для имплантаций и инъекций, перорального и перректального применения. Эта часть обзора содержит также теоретические представления В. П. Филатова, высказанные им по поводу механизма лечебного действия при тканевой терапии в последние годы (особая роль высокоразвитой ферментативной деятельности головного мозга). В этой же части обзора приведены соображения клиники автора работы, легшие в основу нашего предположения о вероятности значительного лечебного эффекта в результате тканевой терапии по Филатову при гипертонической болезни, а также известные клинические наблюдения Кашука, установившего на динамике из-

менений со стороны глазного дна, артериального кровяного давления и общего состояния больных гипертонической болезнью значительную эффективность тканевой терапии по Филатову при этой болезни.

Уже первые 46 наших наблюдений, доложенные в г. Омске в 1950 г., полностью подтвердили высокую полезность тканевой терапии по акад. В. П. Филатову при гипертонической болезни и воодушевляли нас к продолжению начатой работы.

Глава II. Больные гипертонической болезнью отбирались в порядке работы диспансерного пункта, организовавшегося при нашей клинике. Основными контингентами этих больных являлись работники плавсостава Иртышского пароходства, а также рабочие и служащие Омского судоремонтного завода. Всего было отобрано для клинического лечения 102 чел. в возрасте от 23 до 73 лет, из них 48 мужчин и 54 женщины. Отбор некоторых лиц моложе 30 лет объясняется тем, что массовыми измерениями артериального давления по Короткову нами были, в соответствии с рекомендациями Ланга, охвачены все работники указанных предприятий, достигшие 20-летнего возраста и старше. Из 1789 лиц, у коих было измерено артериальное давление, обнаружено 150 чел. с явно повышенным кровяным давлением, на тканевую же терапию по Филатову в условиях стационара были отобраны из этого числа самые типичные больные.

По давности заболевания наш материал представлен следующим образом: до 1 года – 28 чел.; свыше года и до 5 лет – 52 чел.; свыше 5 лет и до 10 лет – 14 чел.; свыше 10 и до 15 лет – 6 чел.; свыше 15 и до 20 лет – 2 чел. Стадийность гипертонической болезни (по Зеленину) среди тех же лиц представлена так: больных I стадии – 23 чел.; II стадии – 36 чел.; III – 30 чел.; IV – 13 чел.

Методика лечения. В каждом, отдельном случае тканевая терапия применялась нами лишь после предварительного 7–10-дневного постельного покоя в домашних или клинических условиях. При этом тканевой терапии подвергались лишь те лица, которые предъявляли типичные жалобы гипертоника, а также имели явно повышенное артериальное давление, несмотря на предварительно проведенный постельный покой. В качестве исходного материала для предварительной обработки и имплантаций по Филатову применялась плацентарная ткань, получавшаяся из родильных домов г. Омска. При определении количества имплантируемого материала мы исходили всегда из повышенной осторожности и подсаживали при первых имплантациях 1 см² подготовленной ткани; при III и IV подсадке количество имплантируемого материала увеличивалось и составляло 2 см²; при V–VI подсадке – 2,5–3 см² и т. д. При хорошей рассасываемости имплантата первые подсадки повторялись через 10–15 дней; последующие имплантации – через 2–3 недели. При вялой, недостаточной

рассасываемости как первые, так и последующие имплантации повторялись через 3–4 недели.

Применявшиеся объективные методы исследования, как до проведения тканевой терапии, так и по окончании ее и при учете отдаленных результатов лечения в порядке дальнейшего диспансерного наблюдения, свелись к следующим тестам:

1. Измерение артериального кровяного давления по Короткову.
2. Осциллография как параллельная методика измерения кровяного давления.
3. Тепло-холодовая проба.
4. Венозное давление по Вальдману.
5. Электрокардиография.
6. Капилляроскопия.
7. Определение скорости кровотока лобелиновым способом с записью пнеймограмм.
8. Определение остаточного азота крови (по Аселю).
9. Офтальмоскопия.
10. Функциональная проба по Зимницкому.
11. Определение сахара крови натощак и сахарных кривых.
12. Плетизмография.
13. Рентгенография мелких трубчатых костей.

Глава III. Из сопоставления полученных ближайших и отдаленных результатов в ранних и более поздних стадиях гипертонической болезни автор данной работы приходит к своим общим и частным выводам о терапевтической эффективности филатовской тканевой терапии при этой болезни. С одной стороны, весьма убедительные данные субъективного ряда, с длительным и резким улучшением общего состояния (значительное уменьшение или полное прекращение головных болей, шума в голове, неприятных ощущений и болей в области сердца, улучшение сна и т. д.), с другой – совершенно убедительные данные со стороны целого ряда объективных тестов, также свидетельствовавших на протяжении длительного периода о наступлении выздоровления или продолжительного улучшения (ремиссии), дополняют друг друга и непреложно свидетельствуют о действительности получаемых филатовским методом хороших результатов при гипертонической болезни. Особенно высокий терапевтический эффект был получен у больных I и II стадии, а также у половины больных III стадии болезни. Другая же часть больных III стадии дала лишь скромные данные, говорившие за некоторое улучшение. У больных IV стадии было получено лишь относительно кратковременное субъективное улучшение, при отсутствии каких бы то ни было объективных данных за улучшение.

Наряду с субъективным улучшением, с нормализацией артериального кровяного давления или его значительным и продолжительным

понижением, во всех случаях, где нами был получен значительный терапевтический эффект, это подтверждалось одновременно со стороны целого ряда тестов: и со стороны венозного давления, и осциллографии, и электрокардиографии, и скорости кровотока, и капилляроскопии, мочевых симптомов и т. д. Следует подчеркнуть, что во всех случаях, где нами был получен значительный общий терапевтический эффект, отмечалось прежде всего исчезновение явлений недостаточности кровообращения. Это следует отметить также в отношении исчезновения явлений венечной недостаточности по данным динамики экг (исчезновение ранее отмечавшегося закругления и отхождения ST выше или ниже изолинии, двухфазного зубца T, малого вольтажа зубцов и др.) у подавляющего большинства эффективно леченных. Наличие ряда мочевых симптомов (никтурия, изосгенурия, полиурия, микроальбуминурия и микрогематурия) у наших больных до тканевой терапии и исчезновение их по проведению тканевой терапии, также подтверждает факт улучшения со стороны кровообращения у наблюдавшихся гипертоников.

Глава IV. В главе обсуждения собственного материала мы подробно останавливаемся на мотивах, приведших нас к теме данной диссертации. Здесь приводятся в кратком изложении все наиболее существенные данные, полученные при изучении больных в стационаре и при последующем диспансерном наблюдении (от 1 до 3 лет). Здесь приводится также наша сравнительная оценка тех или других объективных тестов, указывается на взаимно дополняющий характер их в большинстве случаев. Из отдельных частных моментов проведенного нами исследования небезынтересно остановиться на таком рекомендованном физиологическом тесте, как плетизмография. Анализ нашего материала показывает, что после тканевой терапии по Филатову в большинстве случаев была получена положительная ответная реакция на 2 или все 3 применявшихся раздражителя, чего до проведения тканевой терапии места не имело. Это дает право предполагать, что в результате филатовской тканевой терапии наступает уравнивание между процессами возбуждения и торможения в коре головного мозга, а отсюда и положительная реакция со стороны сосудов на применяемые раздражители. В этой же главе приведена наиболее новая точка зрения о механизме действия тканевой терапии, высказанная на основании проведенных экспериментов московскими физиологами Зиловым и Кулланда. Эта точка зрения сводится к объяснению наступающего лечебного эффекта в результате развивающегося в ответ на подсадку преобладания в коре полушарий головного мозга – процессов торможения. Здесь же приводится ряд критических статей по адресу филатовской тканевой терапии, появившихся в самое последнее время и пытающихся приуменьшить, умалить значение этого замечательного отечественного ме-

тогда. Против этих попыток принижения метода вообще, и в частности применительно к гипертонической болезни, выступает со всей ответственностью и убежденностью автор настоящей работы.

Залогом грядущих успехов тканевой терапии по акад. Филатову вообще, и в частности в избранном нами конкретном ее приложении, являются исторические решения XIX съезда КПСС о задачах советского здравоохранения, а также тот огромный и всерастущий успех, который завоевал себе этот метод и продолжает завоевывать с каждым годом и днем все решительнее среди передового человечества во всем мире.

Выводы

1. Нами проведены клинические наблюдения по применению филатовской тканевой терапии у 102 больных гипертонической болезнью в различных стадиях этого заболевания, в разных возрастных группах и обоего пола.

Наблюдения за отдаленными результатами проводились в течение от 1 до 2 лет (как правило), в отдельных случаях – до 3 лет.

На основании изучения динамики субъективных и объективных данных, собранных в периоде лечения и изучения отдаленных его результатов, мы пришли к выводу о том, что филатовский метод тканевой терапии представляет собой источник больших терапевтических возможностей при гипертонической болезни во всех ее стадиях, за исключением четвертой или «стадии исходов» (по В. Ф. Зеленину).

2. Эффективность филатовского тканевого лечения, по субъективным данным больных, сводилась, как правило, к значительному уменьшению или прекращению головных болей, шума в голове, неприятных ощущений и болей в области сердца, к улучшению сна и значительному улучшению общего самочувствия в течение всего периода наблюдения. Сказанное относится к больным I, II и половины случаев III стадии гипертонической болезни. У больных IV стадии, а также в половине случаев III стадии продолжительность субъективного терапевтического эффекта составляла не более 2–3 месяцев по окончании тканевого лечения.

Объективные тесты полученного терапевтического эффекта.

3. Динамика артериального кровяного давления (измерения по Короткову и осциллография):

а) Первая стадия гипертонической болезни (23 чел.).

Максимальное кровяное давление (кд) по Короткову в периоде до лечения соответствовало 148–190 мм рт. ст. Минимальное же давление – от 80 до 105 мм рт. ст. К моменту выписки из стационара и в течение всего периода наблюдения как максимальное, так и минимальное давление у всех больных оставалось в пределах нормы.

По данным осциллограмм, у больных этой же стадии максимальное кд до лечения составляло 150–190 мм рт. ст., минимальное давление – от 60 до 100, а среднее – от 95 до 130 мм рт. ст.

По окончании филатовской тканевой терапии осциллографически максимальное давление выражалось в пределах от 115 до 130 мм рт. ст., минимальное – от 60 до 75, а среднее – от 78 до 100 мм рт. ст.;

б) Вторая стадия гипертонической болезни (36 чел.).

Максимальное кд по Короткову до лечения равнялось 150–210 мм рт. ст., а минимальное – от 80 до 120 мм. При выписке из стационара максимальное давление у 20 чел. не превышало верхней границы нормы, а у 14 чел. оставалось несколько выше нормы (до 160). Минимальное кд при выписке оставалось повышенным (от 85 до 100) всего лишь у 4 чел. К концу периода наблюдения за отдаленными результатами артериальное давление по Короткову оказалось в пределах нормы у 33 чел. и лишь у 3 больных обе величины его не понизились до нормы.

Осциллографически до лечения максимальное давление соответствовало 158–200 мм, минимальное – от 72 до 105 и среднее – от 78 до 100 мм рт. ст.

в) Третья стадия гипертонической болезни (30 чел.).

Максимальное кд по Короткову до лечения составляло 155–240 мм рт. ст., минимальное – от 80 до 130.

При выписке у 7 чел. максимальное давление пришло к норме, у 13 чел. оставалось несколько повышенным (до 155), а у 10 чел. оно было еще значительно повышенным (от 160 до 210).

Минимальное давление при выписке у 17 чел. соответствовало норме, несколько повышенным определялось у 6 чел. (до 90), значительно повышенным – у 7 чел. (до 100).

В периоде наблюдения за отдаленными результатами лечения у 19 чел. кд пришло к норме, а у 11 чел. оно оставалось значительно повышенным.

Осциллографически до лечения максимальное давление равнялось 150–210 мм рт. ст., минимальное – от 72 до 120 и среднее – от 105 до 140 мм рт. ст. По окончании лечения осциллографически максимальное давление составляло 120–180 мм рт. ст. минимальное – от 60 до 89 и среднее – от 80 до 100 мм рт. ст.

г) Четвертая стадия гипертонической болезни (13 чел.).

При поступлении максимальное давление по Короткову равнялось 190–260 мм рт. ст., минимальное – от 100 до 150.

У этих же больных к моменту выписки лишь в одном случае было отмечено снижение максимального давления до 140 мм; у остальных же больных оно оставалось на высоких цифрах (170–230). Минимальное давление при выписке не превышало 100 мм рт. ст. у 6 чел.; у 7 человек оно оставалось на высоких цифрах (до 140 мм рт. ст.).

Осциллографически больные данной стадии не были обследованы.

4. Динамика данных тепло-холодовой пробы.

Тепло-холодовая проба у наших больных проводилась однократно до применения тканевой терапии у 38 чел. Применяя данную пробу, мы получали самые различные колебания как максимального, так и минимального кд независимо от стадии гипертонической болезни. Кроме того, довольно часто имела место одинаковая реакция со стороны максимального и минимального давления в ответ на раздражение теплом и холодом. Исходя из этого мы пришли к выводу о том, что тепло-холодовая проба не может быть ценным критерием в дифференциальной диагностике между стадиями гипертонической болезни.

5. Колебание величин венозного давления по Вальдману.

Венозное давление исследовалось при поступлении и выписке из стационара у 93 чел. различных стадий гипертонической болезни. Первичное определение его (до лечения) показало, что повышение венозного давления на 10–30 мм вод. ст. имело место всего лишь у 16 чел. с той или иной степенью нарушения кровообращения. При повторном измерении, когда явления недостаточности проходили, венозное давление во всех случаях возвращалось к норме.

6. Динамика величин скорости кровотока (по лобелиновому методу Ланга).

Скорость кровотока исследовалась у большинства больных однократно (до лечения), а в некоторых случаях, где имело место замедление ее, проводились повторные исследования. Из 71 исследованного на скорость кровотока у 55 чел. были записаны пневмограммы. При этом у больных I стадии гипертонической болезни скорость кровотока до лечения была замедленной у 4 чел. (из 17); из 28 исследованных II стадии болезни замедление скорости кровотока определено у 15 чел.; из 21 больного III стадии скорость кровотока оказалась замедленной у 12 чел., а при IV стадии – у 7 чел. (из 8 исследованных).

7. Динамика капиллярно-циркуляторных изменений.

Капилляроскопические исследования проводились у 79 чел. как до лечения, так и после 2–3 подсадок. Наши данные показывают, что капиллярная циркуляция была нарушенной в случаях той или иной степени недостаточности кровообращения (большая давность

гипертонии, инкомпенсированный кардиосклероз или порок сердца).

Из первично исследованных 19 больных I стадии капиллярно-циркуляторные изменения обнаружены у 5 чел. При повторном исследовании эти нарушения сохранились только в 2 случаях и в меньшей степени. Из 22 исследованных больных II стадии нарушения капиллярной циркуляции отмечены до лечения у 12, в последующем они сохранились лишь у 2 чел.

Из 29 исследованных III стадии у 19 чел. имели место нарушения капиллярной циркуляции, однако в дальнейшем они остались лишь у 4 чел.

У больных же IV стадии гипертонической болезни из 11 исследованных у 8 чел. как до лечения, так и к моменту выписки нарушения капиллярной циркуляции были значительно выражены.

8. Динамика электрокардиографических изменений.

Электрокардиографические исследования проводились многократно у 86 чел. различных стадий гипертонической болезни. Анализ нашего материала показал, что в большинстве случаев при наблюдении за отдаленными результатами лечения экг показала ряд существенных улучшений.

Группируя материал по стадиям, мы установили следующие сдвиги. Из 21 больного I стадии 11 чел. в последующем дали значительное улучшение как предсердного, так и желудочкового комплекса; у 5 чел. сохранились все особенности первичной экг; 5 же человек, наряду с улучшением одних знаков экг в последующем показали некоторое ухудшение со стороны других. Из 34 чел. II стадии гипертонической болезни у 20 чел. было обнаружено после лечения заметное улучшение со стороны предсердного и желудочкового комплекса; 5 чел. сохранили все особенности первичной экг; у 9 чел. сочеталось улучшение одних знаков экг с ухудшением других.

Из 20 больных III стадии 10 чел. дали улучшение со стороны предсердного и желудочкового комплекса; у 6 чел. отмечено сочетание улучшения одних знаков с некоторым ухудшением со стороны других, у 4 же больных отмечено некоторое ухудшение отдельных элементов желудочкового комплекса.

Больные IV стадии (12 чел.) дали следующие сдвиги экг: улучшение знаков желудочкового комплекса – у 3 чел.; у 2 чел. сохранились все прежние особенности экг; у 1 чел. отмечено как улучшение одних знаков, так и некоторое ухудшение со стороны других; у 6 чел. отмечено ухудшение со стороны желудочкового комплекса.

9. Динамика колебания объемного пульса (плетизмография).

Сравнивая данные плетизмографии до лечения и по окончании его, следует отметить, что из 30 обследованных в различных стадиях гипертонической болезни уже после 2–3 подсадок и особенно в конце

курса тканевой терапии мы получили положительную реакцию на два раздражителя у 16 чел., у 10 чел. – на все три раздражителя и у 4 чел. была получена положительная реакция на один раздражитель при отсутствии или извращении реакции на два других.

Поэтому, анализируя наш материал (30 чел.), можно сказать, что после лечения биогенными стимуляторами наступает, по-видимому, уравновешивание между процессами возбуждения и торможения в коре головного мозга, а отсюда и положительная реакция со стороны сосудов на применяемые раздражители.

10. Колебания величин остаточного азота крови.

Остаточный азот крови не превышал верхнюю границу нормы в тех случаях, где не было явлений недостаточности кровообращения. Так, например, из 64 исследований у больных различных стадий гипертонической болезни остаточный азот крови был увеличен у 28 чел. По стадиям данного заболевания увеличение остаточного азота крови распределяется следующим образом: I стадия – у 4 чел. из 19; II стадия – у 7 чел. из 19; III стадия – у 10 чел. из 20; IV стадия – у 7 чел. из 8 исследованных. Увеличение остаточного азота крови не более чем на 10 мг% можно расценивать лишь как проявление недостаточности кровообращения. Подтверждением этого толкования служит и тот факт, что к моменту выписки из стационара величины остаточного азота возвращались к норме.

11. Отдаленные результаты лечения. Эффективность филатовской тканевой терапии при отдельных стадиях гипертонической болезни.

Отдаленные результаты лечения показали, что все 23 больных первой стадии болезни получили выздоровление, из 36 больных второй стадии выздоровели 33 чел., получили улучшение – 3 чел.; из 30 больных третьей стадии выздоровели 19 чел., имели улучшение 11 чел. Все больные IV стадии (13 чел.) отмечали в период лечения и в течение ближайших месяцев по окончании его субъективное улучшение. Однако никаких данных, объективно говорящих за наступление улучшения, у больных IV стадии получено не было.

В порядке наблюдения за отдаленными результатами этой группы больных было установлено 2 случая смертельного исхода.

12. На основании наших наблюдений за ближайшими и отдаленными результатами тканевой терапии у больных IV стадии мы приходим к выводу о недоказанности применения тканевого лечения при далеко зашедших склеротических изменениях и безусловной необратимости процесса в «стадии исходов». Мы это подчеркиваем во избежание возможной дискредитации замечательного филатовского метода тканевой терапии.

Попутные выводы.

1. У 55 человек I, II и III стадий гипертонической болезни исследовался сахар крови натощак, у 32 из них была изучена сахарная кривая. На нашем материале, за исключением одного случая диабетической кривой, гипергликемии не наблюдалось.

2. Рентгенография костей стоп, голеностопных, лучезапястных суставов и пальцев рук проведена у 26 гипертоников (I, II и III стадий). На этом небольшом материале у 4 человек обнаружены островки уплотнения на разных участках костной ткани, а у 7 человек, кроме того, – экзостозы.

Заключение

Как видно из приведенных нами конкретных данных субъективного и объективного ряда, полученных в периоде лечения и по окончании его, особенно с точки зрения отдаленных результатов применявшейся нами тканевой терапии по акад. В. П. Филатову, метод этот представляет собою источник больших возможностей терапевтического эффекта при гипертонической болезни.

Наши наблюдения показали, что филатовская тканевая терапия при ее безупречном ведении оказалась весьма полезным терапевтическим фактором как при ранней, так и более поздней нейрогенной фазе гипертонической болезни, а также по крайней мере в половине случаев, отнесенных к склеротической III фазе.

Н. В. ДЖИБЛАДЗЕ

**Тканевая терапия и ее влияние
на состав периферической крови
и костного мозга**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Тбилиси 1955

Работа выполнена в Институте экспериментальной и клинической хирургии и гематологии Академии наук Грузинской ССР.

Официальные оппоненты:

И.П. Давитая, доктор медицинских наук, профессор

Л.М. Фридман, кандидат медицинских наук

Защита диссертации состоялась 31.05.1955 в Тбилисском медицинском институте.

Постоянная забота об охране здоровья трудящихся является главной чертой советского здравоохранения. Творческие усилия работников советской медицины направлены на совершенствование и изыскание новых методов лечения. Одним из многих достижений отечественной медицины является метод тканевой терапии, предложенный советским ученым – Героем Социалистического Труда, лауреатом Сталинской премии, действительным членом Академии медицинских наук СССР и Академии наук УССР, заслуженным деятелем науки, профессором В. П. Филатовым.

Небезынтересно отметить, что лечение различных заболеваний человека тканевыми препаратами имеет многовековую историю. Указания о существовании подобного рода лечения имеются в древних лечебниках грузинской народной медицины: в лечебнике XIII века «Цигни саакимои», в лечебнике «Иадигар Дауди» (XVI век), в сообщении доктора И. И. Шабловского, касающемся способов лечения употребляемых народными врачами Абхазии и Самурзакана, и т. д.

В лечебнике Фанаскертели «Самкурнало цигни» (XV век) имеется специальная глава, в которой описано, при каких болезнях помогают отдельные ткани и жидкости организма животных и птиц. Ткани применялись в свежем виде или высушенные: входили в состав различных микстур и мазей.

Интересно, что одним из методов лечения поверхностных язв являлось прикладывание льда или снега на язвенную поверхность.

Основываясь на учении В. П. Филатова, считающего, что под влиянием холода в тканях образуются вещества, способствующие выздоровлению, Н. И. Герасименко и Е. Я. Шапиро в настоящее время с успехом применяют метод местного охлаждения для лечения воспалительных процессов конечностей.

Доктор М. В. Шиперович в 1894 г. с лечебной целью применял вытяжки из почек.

К тканевой терапии, в широком смысле слова, относятся различные методы гемотерапии, лизаротерапии и протеинотерапии.

Однако предложенный В. П. Филатовым метод тканевой терапии является оригинальным, до того никем не примененным методом лечения. Автор вводит в организм консервированные ткани, т. е. ткани (животного и растительного происхождения), предварительно сохраненные в неблагоприятных, но не убивающих их условиях существования (низкая температура, темнота и т. д.). Под влиянием подобных условий в тканях образуются вещества, названные В. П. Филатовым «биогенными стимуляторами», которые поддерживают жизнедеятельность породившей их ткани в новых условиях существования. Будучи введены в организм больного, эти вещества усиливают в нем жизненные процессы, благоприятно влияя на обмен веществ и физи-

ологические защитные механизмы организма, и тем самым способствуют выздоровлению.

Успехи, достигнутые В. П. Филатовым и его учениками в деле лечения ряда заболеваний методом подсадок тканей, способствовали широкому распространению тканевой терапии в практике лечебных учреждений Советского Союза (см. табл. 1), а также за рубежом – в странах народной демократии, во Франции, Италии и т. д.

Метод тканевой терапии нашел себе применение и в ветеринарной практике, и в сельском хозяйстве. Он способствует улучшению развития сельскохозяйственных животных и увеличению урожайности, что является ценным, открывающим новые перспективы для дальнейшего развития советского сельского хозяйства.

После того как накопился достаточный клинический и экспериментальный материал, свидетельствующий о лечебной эффективности тканевых подсадок, проблемная комиссия, созданная по вопросам тканевой терапии, на своих сессиях наметила пути дальнейших исследований по совершенствованию данного метода, отысканию возможностей максимального использования всех заложенных в нем целебных свойств. Сессия предложила всестороннее изучение механизма действия тканевых препаратов, считая, что неопенимую услугу в этом отношении могут оказать работы, направленные на изучение влияния тканевых препаратов на самые разнообразные физиологические функции организма.

Актуальность вопроса побудила нас изучить малоосвещенный в литературе вопрос об изменениях в составе периферической крови и костного мозга в процессе тканевой терапии, а также имеющийся в лечебных учреждениях Грузинской ССР материал по применению тканевой терапии.

Лечение методом тканевой терапии за 1951–1953 годы проводилось, наряду с другими лечебными мероприятиями, почти во всех клиниках г. Тбилиси, а также во многих лечебных учреждениях республики.

Собранный клинический материал, состоящий из 3680 случаев, свидетельствует, что тканевая терапия более чем в половине случаев (57,7%) способствует значительному улучшению болезненного состояния при ряде заболеваний и в части случаев ведет к выздоровлению больных (см. табл. 2).

Таблица 1

Сводная таблица результатов применения тканевой терапии в СССР

Заболевания	Число случаев	Исходы лечения				
		выздоровление	улучшение		без перемен	ухудшение
			значительное	незначительное		
Бронхиальная астма	4,431	640 14,4%	621 14%	1,991 44,9%	1,105 25%	74 1,7%
Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки	4,636	812 17,5%	488 9,7%	2,572 56,3%	734 15,8%	30 0,7%
Гастриты и гастродуодениты	1,072	50 4,6%	122 11,4%	656 61%	241 22,5%	3 0,3%
Облитерирующий эндартериит	755	11 1,5%	269 35,6%	93 38,8%	175 23,2%	7 0,9%
Длительно не заживающие раны и трофические язвы	2,361	624 26,4%	667 27,6%	669 28,7%	405 17,2%	1 0,1%
Дизентерия	8		65 83,3%		13 16,7%	
Туберкулез легких	578	1 0,2%	18 3,1%	337 58,3%	199 34,4%	23 4%
Туберкулез внелегочный	189	45 23,8%	24 12%	71 37,6%	47 24,9%	2 1%
Заболевания нервной системы	1,506	434 28,8%	26 1,7%	683 45,4%	362 24%	1 0,1%
Психические заболевания	248	12 4,8%		108 43,6%	128 51,6%	
Шизофрения	202	7 2,9%	30 18,7%	75 31,6%	90 6,8%	
Эпилепсия	254	8 3,1%	20 7,9%	13 53,5%	86 3,9%	4 1,6%
Кожные заболевания	2,372	583 24,6%	487 20,5	355 5%	857 36,1%	90 3,8%
Глазные заболевания	4,938	успешные		4,011 81,2%	928 18,8%	
Заболевания уха, горла, носа	1,648	62 3,8%	114 6,9%	829 50,3%	622 37,3%	21 1,3%

Заболевания	Число случаев	Исходы лечения				
		выздоровление	улучшение		без перемен	ухудшение
			значительное	незначительное		
Детские болезни	370	19 5,1%	213 57,6%	65 17,6%	73 19,7%	
Гинекологические заболевания	2 380	1,428 68%	383 16,1%	427 17,9%	140 5,9%	2 0,1%
Урологические заболевания	191	30 15,7%	65 34%	63 33%	32 16,8%	1 0,5%
Ночное недержание мочи	1,087	898 82,7%		133 12,4%	54 4,9%	
Прочие заболевания	4481,	908 20,3%	1,073 23,9%	1,545 34,5%	952 21,2%	3 0,1%,
Всего	33,776	6,572 19,5%	8,148 24,1	11,553 34,2%	7,241 21,4%	262 0,8%
		43,6%				

*) Таблица составлена нами, на основании данных литературы (автор).

Таблица 2

Сводная таблица результатов применения тканевой терапии в лечебных учреждениях Грузинской ССР

Заболевания	Число случаев	Исходы лечения				
		выздоровление	улучшение		без перемен	ухудшение
			значительное	незначительное		
Бронхиальная астма	796	228 28,6%	305 38,3%	82 10,3%	173 21,7%	8 1,1%
Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки	762	21 3,1%	348 45,7%	201 26,1%	177 23,2%	12 1,6%
Гастриты	116	6 52,6%	33 28,4%		22 19%	
Облитерирующий энтерит	168	2 1,8%	13 12%	49 45,1%	37 34,3%	7 6,5%
Трофические язвы	161	49 30,4%	45 28%	25 16,1%	11 25,5%	
Дизентерия	1 50	24 48%	11 22%	8 16%	14%	

Заболевания	Число случаев	Исходы лечения				
		выздоровление	улучшение		без перемен	ухудшение
			значительное	незначительное		
Заболевания нервной системы	164	11 6,7%	38 23,2%	39 23,8%	75 5,7%	1 0,6%
Психические заболевания	88	21 23,8%	38 43,2%	9 10,3%	2 22,7%	
Шизофрения	31		1 3,2%	8 25,8%	20 71%	
Эпилепсия	54	2 3,7%	7 13%	14 25,9%	20 55,5%	1 1,9%
Кожные заболевания	117	16 13,7%	41 35%	32 27,3%	27 23,1%	1 0,9%
Глазные заболевания	263	93 35,3%	82 31,2%	47 17,9%	37 14,1%	4 1,5%
Заболевания уха, горла, носа	88	10 11,1%	9 10,2%	12 13,7%	56 63,7%	1 1,1%
Гинекологические заболевания	150	288 52,3%	90 16,4%	89 16,3%	79 14,3%	4 0,7%
Урологические заболевания	53	9 17%	14 26,4%	11 20,7%	18 34%	1 1,9%
Прочие заболевания	279	47 16,8%	164 58,8%	28 10%	39 14%	1 0,4%
Всего	3980	885 24%	1,239 33,7%	655 17,8%	860 23,4%	41 1,1%
		57,7%				

Исследования, проводившиеся в различных лечебных учреждениях Грузинской ССР по влиянию подсадок консервированных тканей на организм больного, указывают, что в ряде случаев происходит нормализация состава периферической крови, увеличиваются показатели гемоглобина и эритроцитов, нормализуются РОЭ, общее число лейкоцитов и лейкоцитарная формула, наблюдается повышение общего количества белка, альбуминов и полипептидов в сыворотке крови (при исследовании по Кристолю и Пешу), наряду с уменьшением глобулинов и остаточного азота выявлены улучшение обмена калия, кальция и фосфора, изменение кислотно-щелочного равновесия крови в сторону увеличения ацидоза, нормализация вязкости крови, усиление антитоксической функции печени. Кроме того, отмечено снижение кислотности желудочного сока у большинства больных язвенной болезнью и гиперацидными гастритами.

Приведенные сдвиги, по-видимому, являются результатом улучшения регуляции процессов обмена веществ в организме под влиянием тканевой терапии.

Ввиду того, что консервированные ткани содержат белки и продукты их расщепления, у нас возникла мысль о возможности отождествления действия на организм подсадок тканей и протеинотерапии.

Согласно взглядам исследователей, при протеинотерапии на организм действуют не введенные извне протеины, а продукты распада собственных белков организма. Исследования ряда авторов показывают, что парентерально введенный в организм белок вызывает усиление в нем аутолитических процессов органов с образованием промежуточных продуктов распада белка полипептидов, которые в избытке поступают в кровь. В крови увеличивается также уровень остаточного азота. По мнению авторов (О.А. Степун и др.), именно аутогенные полипептиды являются действующим фактором протеинотерапии; они способствуют развитию и поддержанию неспецифического терапевтического эффекта. Введенный извне белок служит лишь пусковым механизмом (первым толчком) для последующих сдвигов в организме.

Доказательством нашего предположения могло бы служить увеличение в крови уровня полипептидного, а также остаточного азота и при подсадках консервированных тканей.

Однако проведенные нами клинические и экспериментальные исследования по изучению динамики полипептидного и остаточного азота (на 10 больных, трех собаках и четырех кроликах – 138 исследований) показали, что при подсадке тканей уровень полипептидов в крови не увеличивается и, напротив, наблюдается тенденция к его снижению, равно как и показателей остаточного азота.

Полученные результаты совпадают с данными большинства авторов (Е.Г. Авдонцевой, В.С. Баланкиной, Е.Е. Гранат, А.И. Зубакиной, А.А. Леонтьевой и З.Е. Матусис, Р.А. Кукайнис, О.В. Петрова, И.В. Савицкого, Т.П. Шестериковой, Е.И. Гелелович и др.), отмечающих либо отсутствие изменений количества остаточного, а также полипептидного азота в крови, либо их снижение.

Однако в литературе имеются и противоположные данные, так, например, ряд авторов (Я.С. Атрощенко, Л.М. Капица и К.П. Копылова, Р.Г. Идлина и Л.Г. Откидачева, Ц.С. Лемберг, Г.М. Михлин и И.А. Сагаль) при применении тканевой терапии наблюдал увеличение в крови показателей остаточного и полипептидного азота.

Допускаем, что эти разноречивые данные могут находиться в зависимости от различных сроков исследования.

Так, по сообщению Г.М. Михлина, повышенный уровень полипептидов держится в течение первого дня, реже в течение 2–3 дней. Увели-

чение количества остаточного азота крови отмечается также в первые дни (Л. М. Капица и К. П. Копылова). Следует отметить, что мы в вышеуказанные сроки исследований не производили с целью исключения влияния операционного вмешательства, в частности, продуктов распада тканей в области операционной раны и излившейся в рану крови.

Если допустить, что действие тканевой терапии ограничивается действием лишь белка, то увеличенное количество полипептидов в крови следовало наблюдать и в более поздние сроки, т. е. за все время присутствия в организме чужеродного белка (до момента рассасывания ткани).

По данным литературы, срок рассасывания подсаженного кусочка ткани колеблется от 15 до 85 дней, доходя в редких случаях до 6 месяцев; чаще рассасывание заканчивается за 3–4 недели (М. А. Попов, Л. П. Степанова, Л. П. Тихонова и Т. К. Иванова, Э. К. Татеосова, Я. С. Шейн, В. В. Войно-Ясенецкий и Я. Г. Курышкина).

Тут же небезынтересно привести наблюдения А. И. Солнцевой, показавшей, что всасывание азотосодержащих веществ подсаженной ткани спустя 10 дней с момента подсадки еще не закончено.

На основании вышеприведенного становится очевидным, что подсаженная ткань и содержащиеся в ней белки находятся в организме по крайней мере на протяжении двух недель.

Отсутствие повышенной полипептидемии на протяжении даже первых 10 дней (при наличии белка в трансплантате) после подсадки дает нам основание предположить, что действие тканевой терапии не ограничивается действием одного лишь введенного белка. Мы полагаем, что действие тканевой терапии более сложное. По-видимому, оно обуславливается как действием белкового компонента, так и действием гормонов и других активных веществ (сохранившихся в тканях в период их автоклавизации), а также биогенных стимуляторов Филатова, образующихся в процессе консервации тканей в условиях пониженной температуры.

Исходя из данных литературы о том, что под влиянием тканевой терапии повышается активность различных ферментов, нас заинтересовал вопрос: какое действие окажут подсадки консервированных тканей на содержание глутатиона в крови, при участии которого в организме протекают ферментативные, а также окислительно-восстановительные процессы и рост тканей. По затронутому вопросу в доступной нам литературе мы не нашли соответствующих работ.

Наши исследования, проведенные на 20 больных (115 исследований всего), показали, что под влиянием подсадки консервированных тканей количество глутатиона в крови нарастает в основном за счет восстановленного глутатиона.

Основываясь на данных литературы об усилении активности ферментов, а также о благоприятном действии подсадок тканей на физиологические функции, возможно предположить, что увеличение глутатиона в крови – явление не случайное, и оно, по-видимому, указывает на стимуляцию окислительно-восстановительных и ферментативных процессов и роста тканей под влиянием тканевой терапии.

Следовало ожидать, что тканевая терапия, оказывающая влияние на целый ряд вегетативных функций организма, отразится и на функции кроветворной системы.

Несмотря на то что тканевая терапия уже давно вошла в число лечебных мероприятий многих клиник Союза, вопрос об изменениях периферической крови и костного мозга при нем недостаточно изучен. В литературе встречается малое количество работ, специально освещающих вопрос изменения крови при подсадках тканей, к тому же данные различных авторов разноречивы, основаны на одностороннем подходе к изучению изменений в крови и мало убедительны из-за отсутствия соответствующих гематологических данных в приводимых историях болезни.

Что касается исследования костного мозга при тканевой терапии, то в доступной нам литературе мы смогли найти лишь одну работу А. В. Фролькис, основанную на изучении всего 10 больных.

Исходя из этих данных, трудно иметь суждение об изменениях в гемопоэзе под влиянием подсадок тканей.

Для более полного представления о действии тканевой терапии на кроветворение мы поставили перед собой задачу изучить в динамике картину периферической крови и костного мозга у больных, леченных подсадками консервированных тканей (по методу В. П. Филатова в модификации Г. Е. Румянцева).

Нами изучена гемограмма у 116 больных (522 исследования) и миелограмма у 55 больных (135 исследований) со следующими заболеваниями: с бронхиальной астмой (34 больных), язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки (21 больной), облитерирующим эндартериитом (13 больных), заболеваниями системы крови (12 больных), тугоухостью различного происхождения (16 больных) и прочими заболеваниями (20 больных).

В каждом случае определялся исходный состав крови и костного мозга, с учетом отклонений от нормы, и последующие исследования сравнивались с ним.

Изменения в составе крови и костного мозга у исследованных больных с различными заболеваниями в основном были сходны, за исключением некоторых особенностей при отдельных заболеваниях.

Наши наблюдения говорят за то, что в большинстве случаев подсадка консервированных тканей сопровождается увеличением в кро-

ви процента гемоглобина, числа эритроцитов и ретикулоцитов. Эти изменения указывают на активацию костномозгового кроветворения, вследствие чего в периферическую кровь поступают молодые элементы эритроидного ряда. Показателем активации костномозгового кроветворения является также увеличение числа фигур митоза, а в некоторых случаях омоложение состава эритробластов в миелограмме. Важно отметить, что там же, где до подсадки были признаки повышенной активности костного мозга, после подсадки наблюдалась тенденция к нормализации состава периферической крови и костного мозга.

Подсадка тканей вызывала также развитие заметных изменений в составе лейкоцитов. Эти изменения в основном выражались в тенденции к нормализации общего числа лейкоцитов и лейкоцитарного состава, с некоторым увеличением числа моноцитов и появлением клеток раздражения Тюрка.

В отдельных случаях (особенно часто при бронхиальной астме и язвенной болезни) подсадка тканей сопровождалась увеличением числа палочкоядерных нейтрофилов, а также эозинофилов как в периферической крови, так и в миелограмме, по-видимому, в силу особой реактивности аллергических больных.

Со стороны РОЭ наблюдались изменения в сторону нормализации – ускоренная до лечения реакция замедлялась, и наоборот, у больных с бронхиальной астмой РОЭ в первые дни после подсадки часто ускорялась, а в последующие дни замедлялась. Ускорение РОЭ у данной группы больных резко было выражено после повторных подсадов. Описанные изменения РОЭ у больных с бронхиальной астмой мы опять-таки склонны объяснить аллергическим состоянием данной группы больных.

Изменения со стороны костного мозга в большинстве случаев выражались в тенденции к нормализации состава миелограммы, лейко-эритробластического отношения, костномозговых индексов нейтрофилов и созревания эритробластов, а также в некотором увеличении числа фигур митоза и клеток раздражения Тюрка в ряде случаев.

Все перечисленные сдвиги говорят о благоприятном влиянии подсадов тканей на функцию кроветворных органов, о нормализации процессов клеточного размножения, созревания и выпуска зрелой продукции на периферию у большинства больных. Однако у отдельных больных отмечались признаки повышенного аллергического состояния, вызванного данным видом терапии. У этих больных, наряду с ухудшением общего состояния организма, ухудшался состав периферической крови и костного мозга. Такие случаи в общем числе больных составляли исключение.

Применяя метод тканевой терапии при заболеваниях системы крови, мы не могли отметить столь благоприятных изменений со стороны крови и костного мозга. Одна лишь подсадка ткани, без других методов лечения, оказалась не способной вызвать должный эффект в виде устранения основных признаков заболевания. Одновременное применение наряду с подсадками тканей и других лечебных мероприятий, как-то камполона, препаратов железа и соляной кислоты, витамина «С», переливания крови и эритроцитарной массы, улучшало состав крови у данной группы больных.

Следует отметить, что хотя тканевая терапия и не оказывала видимого благоприятного влияния на кроветворение при заболеваниях системы крови, тем не менее в ряде случаев она способствовала некоторому субъективному улучшению состояния больных.

Полученные нами результаты подтверждаются данными целого ряда авторов (Я. С. Атрощенко, М. С. Беленький, А. И. Берман, Ю. С. Гилевич, Е. Е. Гранат и др.), получавших благоприятные сдвиги в составе крови при тканевой терапии.

Наши данные отличаются от данных авторов, отрицающих существенные изменения в общем составе периферической крови (Е. Г. Авдонцева, В. С. Баланкина и др., М. Н. Букановский, Ф. М. Викалюк, О. А. Дудинов и О. И. Виноградов, Ф. М. Данович, Н. А. Торсуев и др.), а также от данных других авторов, указывающих на изменения лишь со стороны лейкоцитов и РОЭ, при отсутствии изменений красной крови.

В отличие от данных Ю. Ф. Королева, З. А. Песина и Е. М. Тарасенко, мы не наблюдали развития лейкоцитоза в первые дни после подсадки. В течение первых 5 дней развитие незначительного лейкоцитоза (не превышающего 9500) наблюдалось лишь у трех больных из 25.

Допускаем, что лейкоцитоз в случаях, указанных авторами, мог быть связан с местным осложнением в виде гематом на месте подсадки.

Следует отметить, что суждение об изменениях отдельных видов лейкоцитов мы, как правило, вели с учетом их абсолютного содержания в крови, чего не придерживаются авторы большинства работ по затронутому вопросу.

На основании своих исследований мы убедились в том, что периферическая кровь и костный мозг отражают реакцию организма на подсадку консервированных тканей. При этом различия в действии различных видов тканей (селезенки, печени, надпочечника, костного мозга, семенных желез, яичка) на организм больного не наблюдалось, как это отмечается и в литературе рядом авторов (П. А. Августевич, Г. А. Бердичевский, Р. М. Брейтман и Я. В. Ермулович, Н. И. Герасименко, А. В. Добродеев, А. И. Зубакина, А. А. Леонтьева, З. Е. Матусис, Н. Н. Краковский, Н. Б. Медведева и Н. В. Ерма-

ков, В. В. Скородинская и А. Н. Тарасова, В. А. Тригер, В. П. Филатов с сотр.). Отсутствие зависимости полученных результатов от вида (химического состава) различных тканей является доводом в пользу суждения о преимущественном значении рефлекторного механизма в действии тканевой терапии.

О рефлекторном механизме действия подсадок тканей высказываются А. В. Вишневецкий, Р. М. Арасланова, С. Ю. Минкин, Э. В. Рутман, В. А. Буков, Э. Н. Дегтярева-Милославская, Ю. Ю. Вороной, С. М. Павленко, Б. П. Леенсон и другие.

Имеется и фактический материал, указывающий на рефлекторную природу действия тканевой терапии.

Наблюдения А. Б. Бржозовского показывают, что подсадка такого индифферентного вещества, как нити органического стекла, дает лечебный эффект. Понятно, эффект в данном случае получается в результате раздражения местных рецепторов.

Экспериментальные исследования Г. Н. Зилова и К. М. Кулланда показывают, что подсадки тканей и индифферентного материала (белой глины) вызывают в организме сходные изменения.

Т. Д. Габибли показал, что денервация действует замедляюще на эффективность тканевой терапии.

Собственные и данные литературы (Ф. М. Костенко, Н. И. Краузе, В. П. Филатов, П. Е. Шкурман и другие), касающиеся быстрого болеутоляющего действия подсадок (в первые же часы) говорят в пользу рефлекторного действия тканевой терапии.

Исходя из положения И. П. Павлова о том, что «как только рядом с одним рефлексом воспроизводится другой, то первый страдает в силе или совсем уничтожается», а также из приведенных литературных и собственных данных, считаем возможным механизм действия тканевой терапии представить следующим образом: введение в организм неадекватного для него раздражителя – ткани, вызывает образование рефлекса, который способствует ослаблению, а иногда полному снятию патологического рефлекса, вызванного болезнетворными причинами. В результате выравниваются нарушенные физиологические равновесия организма и наступает улучшение. По мере рассасывания подсаженной ткани вызванный ею рефлекс может угаснуть и, если за этот срок организм не справился с патологическим процессом, то связанные с болезнью нарушения вновь могут выявиться.

Согласно нашим наблюдениям, благоприятные изменения в крови и костном мозгу у большинства больных отмечаются в течение 3–8 недель, т. е. до времени рассасывания подсаженной ткани. В последующее время состав периферической крови и костного мозга возвращается к исходному.

Остановливаясь на рефлекторном механизме действия тканевой терапии, неправильно вообще отрицать значение вводимых тканевых веществ.

Ткани и органы, из которых изготавливается материал для подсадок, содержат белки, углеводы, жиры, нуклеопротеиды, фосфатиды, соли, гормоны, ферменты и другие вещества. В изолированных тканях протекают процессы аутолиза с образованием продуктов распада. В консервированных тканях необходимо учитывать возможность наличия и «биогенных стимуляторов» Филатова.

Все эти вещества не являются безразличными для организма и помимо рефлекторного действия с места подсадки они, всасываясь в организм, могут оказывать свое действие.

Суммируя все изложенное, следует отметить, что тканевая терапия обладает способностью, в ряде случаев, нормализовать нарушенное патологическим процессом физиологическое состояние организма. Она стимулирует многообразные функции и системы организма, в частности, нормализует кроветворную функцию костного мозга и, по-видимому, активирует окислительно-восстановительные процессы и рост тканей, выражением чего является увеличение в крови содержания глутатиона.

Разумеется, тканевая терапия не является универсальным средством, излечивающим от всех болезней. Этот вид лечения правильно рассматривать как метод неспецифического лечебного воздействия на организм больного, направленный на поддержание и усиление защитных реакций организма. Как и всякий метод неспецифического лечения, тканевая терапия не дает и не может дать 100% терапевтического эффекта. Практика показывает, что при лечении методом подсадок тканей наряду с разительными результатами нередко отмечаются и неудачи.

Однако это положение не дает права отрицать данный метод лечения, равно как и нельзя считать его панацеей. Метод тканевой терапии заслуживает внимания, и в комплексе с другими лечебными мероприятиями, при соответствующих показаниях он должен применяться в практике лечебных учреждений.

Выводы

1. Тканевая терапия является одним из видов неспецифической терапии, направленной на усиление защитных сил организма. По материалам лечебных учреждений Грузинской ССР, тканевая терапия в 57,7% случаев дает благоприятные результаты.

2. Основным выражением благоприятного действия тканевой терапии является нормализация функций различных органов заболевшего организма. Под влиянием подсажек консервированных тканей происходит нормализация состава периферической крови, что выражается в повышении процента гемоглобина, числа эритроцитов и ретикулоцитов, в нормализации РОЭ и лейкоцитарного состава крови (числа лейкоцитов, а также нейтрофилов, лимфоцитов, эозинофилов).

3. В крови увеличивается число моноцитов, появляются клетки раздражения Тюрка, что является показателем стимуляции мезенхимы.

4. Тканевая терапия оказывает благоприятное действие на костномозговое кроветворение, что выражается в тенденции к нормализации лейко-эритробластического отношения в миелограмме, а также костномозговых индексов нейтрофилов и созревания эритробластов.

5. В отдельных случаях тканевая терапия сопровождается ухудшением картины крови и костного мозга, наряду с изменениями общего состояния организма (высокая температура, учащение и усиление астматических приступов, одышка и т. д.), по-видимому, в силу особой реактивности при аллергических состояниях больных.

6. При глубоких поражениях кроветворной функции костного мозга (заболевания системы крови) одна тканевая терапия, в отрыве от других методов лечения, не дает заметных сдвигов в сторону улучшения картины крови и костного мозга.

7. Уровень полипептидного и остаточного азота в крови при тканевой терапии колеблется в пределах нормы, с некоторой тенденцией к снижению.

8. Тканевая терапия способствует повышению уровня глутатиона в крови.

9. Действие тканевой терапии на картину крови и костного мозга не зависит от вида подсаживаемой ткани.

Текст реферируемой работы напечатан на пишущей машинке и содержит 259 страниц. Работа иллюстрирована 47 диаграммами и 25 таблицами. Использованная литература насчитывает 467 источников, из коих 445 отечественных и 22 иностранных.

К.В. БУРЦЕВА

**Тканевая терапия язвенной
болезни желудка
и двенадцатиперстной кишки**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Воронеж 1954

Научные руководители:

В.П. Радужкевич, заведующий клиникой, профессор

В.В. Алякритский, заведующий кафедрой патологической анатомии, профессор

М.К. Комиссаров, главный врач областной больницы, доцент

Официальные оппоненты:

И.М. Гольдберг, доктор медицинских наук, профессор

М.И. Герасимов, кандидат медицинских наук, доцент

Защита состоялась в Воронежском государственном медицинском институте.

Содержание диссертации

Введение (стр. 1–7).

Часть I. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1. Историческая справка о возникновении и развитии тканевой терапии (стр. 8–14).

2. Теоретическое обоснование тканевой терапии и современное состояние вопроса о природе и действии биогенных стимуляторов (стр. 15–53).

3. Методы практического применения тканевой терапии (стр. 54–75).

Часть II. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Методика исследования (стр. 76–88).

2. Клинические наблюдения: лечение подсадками ткани больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки (стр. 89–169).

3. Влияние подсаженной консервированной ткани в различной дозировке на функциональное состояние макрофагальной системы у больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки (стр. 170–201).

4. Морфологические исследования подсаженных консервированных тканей:

а) морфологические исследования подсаженной ткани, иссеченной у экспериментальных животных (стр. 202–218).

б) морфологические исследования подсаженной ткани, посеченной у больных (стр. 218–250).

5. Заключение (стр. 251–269).

6. Выводы (стр. 270–271).

Список отечественной и иностранной литературы (стр. 272–312).

Советская медицина стала самой передовой в мире благодаря неустанным заботам Коммунистической партии и Советского правительства о сохранении жизни и здоровья трудящихся, о непрерывном повышении их материального благосостояния и культурного уровня.

В своем непрестанном движении вперед наша отечественная медицина широко опирается на научные достижения и опыт величайших корифеев науки – русских ученых И. И. Пирогова, И. П. Павлова, И. И. Мечникова, Н. М. Сеченова, И. Е. Введенского, Н. Н. Бурденко и др.

Идя по пути, проложенному нашими отечественными учеными, советские врачи непрестанно обогащают человечество новыми открытиями. Среди этих открытий в Советском Союзе широкое распространение получил метод лечения тканевой терапией, предложенный академиком В. П. Филатовым.

Тканевая терапия основана на принципе учения И. П. Павлова о целостности организма.

Основой павловского материалистического учения является принцип нервизма, теория целостности человеческого организма и единство человека и окружающей среды.

И. П. Павлов на основе своих исследований пришел к заключению, что «чем совершеннее нервная система животного организма, тем она централизованней, тем высший ее отдел является все в большей и большей степени распорядителем и распределителем всей деятельности организма, несмотря на то, что это вовсе ярко и открыто не выступает... Этот высший отдел держит в своем ведении все явления, происходящие в теле».

Все функции, в том числе и функции головного мозга, по Павлову, строго детерминированы; кора головного мозга как высший орган регуляции функций в организме постоянно анализирует и синтезирует все раздражения, падающие на воспринимающие нервные приборы внешних и внутренних анализаторов. Этот процесс протекает в единстве взаимосвязи и взаимообусловленности. Работа головного мозга осуществляется по принципу рефлекторной реакции, в основе которой лежат физико-химические процессы.

В. П. Филатов доказал, что тканевые препараты влияют на весь целостный организм в основном нейрогуморальным путем, являясь слабым неспецифическим раздражителем многих систем организма, и в первую очередь нервной системы.

Тканевые препараты, являющиеся химическими и физическими раздражителями, воздействуя на местные рецепторные аппараты рефлекторным путем, оказывают влияние на весь целостный организм.

Метод тканевой терапии благодаря своей эффективности нашел широкое применение во врачебной практике и оправдал себя при самых различных заболеваниях.

За последние 10–15 лет метод тканевой терапии подвергся проверке такими авторитетными учеными нашей страны, как В. П. Филатов, С. И. Спасокукоцкий, И. И. Краузе, А. М. Крымов, М. С. Арутюнян, И. Д. Гольдберг, В. Т. Лидский и другие, а также многими врачами в их практической работе. Тканевая терапия нашла широкое распространение не только в лечебных учреждениях Советского Союза, но и в странах народной демократии – Венгрии, Болгарии, Чехословакии, Китае.

Школой В. П. Филатова и его последователями сделан серьезный вклад в разрешение вопроса химической природы биогенных стимуляторов. Однако в вопросах действия биогенных стимуляторов и их применения в лечебной практике есть еще ряд неразрешенных проблем.

Не полностью еще изучен химический состав биогенных стимуляторов, не раскрыта сущность их действия, не выработана единая

методика тканевой терапии, так же как не решен вопрос о дозировке ткани при подсадках.

Не полностью разработаны показания и противопоказания к применению тканевой терапии.

Не полностью еще изучены морфологические изменения в подсаженных консервированных тканях.

Отдельные работы и журнальные статьи, посвященные применению тканевой терапии, освещают, главным образом, результаты лечения подсадками ткани при глазных, кожных, нервных, гинекологических и других заболеваниях. В области хирургии эти работы относятся преимущественно к лечению трофических язв, контрактур, спонтанной гангрены и некоторых других заболеваний.

Применению тканевой терапии при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки посвящено относительно небольшое количество работ, которые основаны на небольшом числе наблюдений.

Некоторые авторы применяли тканевую терапию параллельно с другими методами лечения, поэтому трудно судить об эффективности именно тканевой терапии. Между тем проблема лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, несмотря на большие успехи, достигнутые в этой области за последнее тридцатилетие, не потеряла своей актуальности и до сих пор.

Все это побудило нас провести более глубокое изучение влияния подсаженных тканей на организм больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, используя в качестве лечебного средства только этот метод.

Помимо обычных методов исследования больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки (исследование желудочного сока, рентгеноскопия желудка) изучались изменения функционального состояния макрофагальной системы, для чего мы пользовались следующими тестами: кожной пробой с трипановой синью (р. Кавецкого), с кантаридиновым пластырем (Кауфмана), подсчетом моноцитов периферической крови.

В целях изучения изменений, наступающих в трансплантате и окружающих его тканях, мы изучили морфологические изменения в подсаженных кусочках ткани у экспериментальных животных.

В процессе работы перед нами возникла задача изучения морфологических изменений в трансплантате и в окружающих его тканях у человека для выявления взаимосвязи эффективности лечения и степени рассасывания трансплантата.

С этой целью при очередных подсадках мы производили биопсию не рассосавшегося кусочка вместе с окружающей тканью. Вместо иссеченного кусочка мы имплантировали новый кусочек консервированной ткани.

В настоящей работе мы сообщаем о наших наблюдениях над 335 больными язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, которых мы лечили подсадками ткани.

Наибольшую группу (78,8%) составляют больные, страдавшие данным заболеванием свыше 2 лет. Следовательно, большинство наблюдавшихся нами больных страдало хроническим язвенным процессом.

До начала лечения тканевыми подсадками 242 больных лечились в амбулаториях, часть из них (156) в стационаре и (61) на курортах.

Лечение подсадками ткани всех наблюдавшихся нами больных проводилось в амбулаторных условиях.

Для того чтобы более точно изучить влияние подсадок ткани на организм больного, мы проводили подсадки ткани в одинаковых условиях и пользовались одним подсадочным материалом – консервированной тканью селезенки.

309 больных получили подсадку ткани в дозе 0,5 грамма. Для сопоставления влияния различной дозировки подсаживаемой ткани на результат лечения и воздействия ее на макрофагальную систему нами была выделена специальная группа (26) больных, которым производилась подсадка консервированной ткани селезенки в дозе 2 грамма.

Ввиду того, что после лечения подсадками ткани в дозе 0,5 грамма клиническое улучшение проявлялось у больных различно, мы сочли необходимым разделить больных на 3 группы по непосредственным результатам лечения.

В первую группу отнесены больные, у которых был получен хороший результат; во вторую группу – с удовлетворительным результатом и в третью группу отнесены больные, лечение которых не дало положительного эффекта.

К первой группе нами отнесены 72 больных с хорошим результатом лечения, что составляет 23,3% всех язвенных больных, подвергнутых лечению подсадками ткани.

Непосредственно хорошим результатом лечения мы считали наличие объективного и субъективного улучшения, наступавшего у больных после окончания курса тканевой терапии, т. е. через 3 месяца от начала лечения.

Среди наблюдавшихся больных первой группы 19 было в возрасте до 30 лет, 22 больных – от 30 до 40 лет и 31 – свыше 40 лет.

У 36 больных продолжительность заболевания была более 5 лет (из них 3 больных были ранее оперированы) и 19 больных было со сроком заболевания до 2 лет.

У всех больных этой группы в первые дни, а у некоторых больных даже в первые часы после подсадки совершенно исчезали боли в эпигастриальной области, прекращались диспепсические явления, появлялся хороший аппетит, восстанавливался сон, улучшалось общее

состояние. Через 2–3 месяца после начала лечения больные прибавляли в весе от 1,5 до 3 кг.

Из осложнений, имевших место в первой группе, у 6 больных после подсадки наблюдались недомогание, озноб, повышение температуры и у 3 больных отмечено нагноение подсаженной ткани.

Изучение коэффициента кожной пробы как до, так и после подсадки ткани показало, что из 12 больных этой группы, у которых до подсадки коэффициент кожной пробы был нормальным или пониженным, после подсадки через 7 дней произошло его повышение, а у 4 больных из 9 с повышенным коэффициентом – снижение. Количество моноцитов в периферической крови после подсадки повысилось через 7 дней у 8 больных, а через месяц – у 11 больных из 17. Из 23 больных с повышенным количеством моноцитов до подсадки произошло после подсадки понижение количества моноцитов через 7 дней у 8 больных, а через 1 месяц – у 7.

После подсадки также отмечено повышение количества лимфогистиоцитов как через неделю (у 6 больных из 8), так и через месяц (у 3). У больных, у которых до подсадки количество лимфогистиоцитов было повышено, произошло понижение через неделю после подсадки у 7 из 15, а через месяц – у 4 больных.

Следовательно, у больных с пониженным тонусом функционального состояния макрофагальной системы после подсадки наблюдалось его повышение, а у больных с повышенным тонусом – понижение, т. е. произошла нормализация функционального состояния макрофагальной системы.

Исследование желудочного содержимого показало, что у 17 больных из 23, у которых до подсадки наблюдалась повышенная кислотность, после подсадки произошло ее снижение до нормы. У больных же с низкой кислотностью никаких изменений после подсадки отметить не удалось.

При повторном рентгенологическом исследовании установлено, что после подсадки ткани ниша не выявлена у 43 из 61 и осталась без изменений у 18 больных.

У одного больного первой группы после тканевой терапии язвенный процесс в течение года протекал бессимптомно, а затем больной был оперирован по поводу обильного (внезапного) желудочного кровотечения; на операции установлена каллезная язва.

Ко второй группе отнесены 172 больных, у которых имелся непосредственно удовлетворительный результат лечения (55,7%). По возрасту они распределялись следующим образом: до 30 лет – 25,7%, от 30 до 40 лет – 27% и свыше 40 лет – 47,3%. Среди них большую часть (51,1%) составляли больные, страдавшие язвенной болезнью свыше 5 лет (из них 11 больных ранее оперированы), и только 23,4% было со средней продолжительностью болезни до 2 лет.

У большинства больных второй группы после подсадок наблюдалось улучшение общего состояния, восстановление сна, прибавка в весе. Как правило, у них уменьшались боли в эпигастральной области, прекращалась рвота, реже появлялись изжога и отрыжка.

Из осложнений после подсадки у 8 больных второй группы отмечено недомогание и повышение температуры, у 18 больных наступило нагноение и у 4 больных после подсадки появилось кратковременное обострение болей в эпигастральной области. При появлении нагноения общее состояние больных ухудшилось на несколько дней.

Коэффициент кожной пробы был исследован у 61 больного. При этом отмечено, что у 7 больных с пониженным и у 9 больных с нормальным коэффициентом кожной пробы после подсадки произошло его повышение, а у 7 больных из 27 с повышенным коэффициентом отмечено понижение.

Количество моноцитов в периферической крови после подсадки повысилось у 16 больных с нормальным их количеством и понизилось у 19 больных (из 39) с повышенным количеством. В цитограмме кантаридинового пузыря после подсадок отмечена нормализация количества лимфогистиоцитов.

Таким образом, наши наблюдения показали, что после подсадки функциональное состояние макрофагальной системы у второй группы больных приходило к норме, но это рельефно проявлялось только через месяц, т. е. позднее, чем у больных первой группы.

После подсадок у 19 больных второй группы отмечено снижение кислотности желудочного сока, у других же больных изменения кислотности отмечено не было.

При повторной рентгеноскопии желудка у 56 больных ниша не выявлена, у остальных больных ниша оставалась.

У 4 больных второй группы после лечения подсадками ткани удовлетворительное состояние продолжалось в течение одного-полутора лет, а затем наступало обострение язвенного процесса. Все они были оперированы, при этом были выявлены каллезные язвы.

К третьей группе отнесены 65 больных (т. е. 21%), у которых лечение подсадками ткани осталось безуспешным.

В этой группе больных до 30 лет было 28, от 30 до 40 лет – 19, свыше 40 лет – 23.

Следует отметить, что 38 больных страдали язвенной болезнью более 5 лет, причем 11 из них до подсадки были оперированы.

У 58 больных этой группы после подсадки наблюдалось кратковременное улучшение (уменьшались боли, прекращалась рвота, реже появлялась изжога), а затем к концу месяца и боли, и диспепсические явления возобновлялись.

Из осложнений среди больных третьей группы у 5 больных после подсадки наблюдалось недомогание и повышение температуры, у 6 отмечено нагноение и у 5 больных произошла секвестрация подсаженной ткани.

Необходимо отметить, что ни у одного больного третьей группы терапевтического эффекта получено не было, несмотря на то, что у 17 больных из 60 при повторной рентгеноскопии желудка ниша не была обнаружена, а у 7 больных из 14 наступило снижение повышенной кислотности.

Ввиду безуспешности лечения подсадками ткани 11 больных из этой группы были оперированы, причем на операции у 9 больных обнаружены каллезные язвы, а у двух – пенетрирующие.

48 больных третьей группы получили один курс (от 2 до 4 подсадок), 17 больных получили два курса (от 5 до 8 подсадок), но результат лечения у всех 65 больных оказался безуспешным.

При исследовании макрофагальной системы у больных третьей группы отмечено, что тесты с трипановой синью и кантаридиновым пластырем выявили лишь незначительное повышение функционального состояния макрофагальной системы, в то время как тест с моноцитами периферической крови показал снижение. Наряду с этим отмечено повышение лейкоцитоза. Следовательно, у больных третьей группы после подсадки наблюдалось некоторое угнетение функционального состояния макрофагальной системы.

Наши наблюдения показывают, что клиническое улучшение, наступающее у больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки после подсадки ткани, не всегда идет параллельно с рентгенологическими данными. Из 335 больных, находившихся под нашим наблюдением, рентгенологическому исследованию желудка и двенадцатиперстной кишки были подвергнуты 238 больных, причем у 123 больных ниша не была обнаружена, а у 115 больных она оставалась почти без изменений.

У 17 больных, несмотря на исчезновение ниши, боли в эпигастриальной области оставались и иногда даже сопровождались рвотой. Наоборот, из 72 больных с оставшейся нишей у части больных (18) боли исчезли и прекратились диспепсические явления, а у других (54 больных) они значительно уменьшились. Указанные больные в течение длительного времени (от 6 месяцев до 2 лет) чувствовали себя вполне удовлетворительно. Следовательно, клиническое улучшение у многих больных хотя и является стойким, но не всегда совпадает с данными рентгенологического исследования.

Тканевая терапия оказалась неэффективной при каллезных и пенетрирующих язвах.

В результате длительного наблюдения мы пришли к заключению, что для получения лечебного эффекта достаточно 3–4 подсадок, которые мы делали, как правило, с интервалами в 1 месяц. Наряду с этим отмечено, что если после первых 3–4 подсадок не было улучшения, то последующие подсадки, произведенные без длительного перерыва, не только не приносят эффекта, но, наоборот, вызывают обострение язвенного процесса.

Основываясь на физиологическом учении И. П. Павлова, мы объясняем сущность этого явления следующим образом: участок в области подсадки представляет собой очаг раздражения, вызывающий постоянный поток нервных импульсов, идущих в головной мозг, откуда нервные импульсы передаются на периферию, и этим самым создается ответная реакция или в виде возбуждения, или в виде торможения, идущего к периферии. Повторное и многократное раздражение тканей с периферии, по-видимому, меняет реакцию организма, усиливает действие или создает условия для проявления иной реакции со стороны организма. Возможно, что здесь имеют место реакции, о которых писал И. П. Павлов: «От всякого раздражения в нервной системе остается некоторое время след, во всех отделах нервной системы мы встречаемся с явлением так называемого последействия». Это соответствует данным Н. В. Введенского, который показал, что если второе раздражение следует быстро за первым и попадает в «интервал невозбудимости» от предыдущего раздражения, то происходит взаимное погашение и ответная реакция ткани не наступает. Если же, напротив, второе раздражение следует за первым с небольшим запозданием и попадает в пределы «фазы повышенной возбудимости», происходит взаимное подкрепление и ткань отвечает отчетливой реакцией. Таким образом, следовые последствия раздражения играют весьма существенную роль в определении последующей реакции на действие нового раздражения. Причем чрезмерное возбуждение может перейти в свою противоположность – в угнетение функции. Такие сильные раздражения, сближенные во времени, могут привести к нежелательным явлениям пессимума силы и частоты раздражения.

Полученные данные побудили нас в дальнейшем выработать схему лечения подсадками ткани, заключающуюся в том, что больным назначался курс лечения от 2 до 4 подсадок, после которых им, независимо от полученного результата, предоставлялся перерыв на 2–3 месяца, а затем проводился повторный курс. В последующем, следуя этому методу, мы обострений не наблюдали.

Нашими наблюдениями установлено, что на результаты лечения не оказывают влияния ни длительность заболевания, ни возраст, а между изменениями функционального состояния макрофагальной системы и результатами лечения имеется некоторая закономерность.

У большинства больных первой группы, давших непосредственно хороший результат лечения, отмечено повышение функционального состояния макрофагальной системы. У больных второй группы с удовлетворительным результатом лечения отмечена нормализация функционального состояния макрофагальной системы. У больных, лечение которых осталось безуспешным, часто наблюдалось некоторое угнетение защитных функций макрофагальной системы. Следовательно, изучение функционального состояния макрофагальной системы до и после подсадки может иметь прогностическое значение.

Необходимо отметить, что при соблюдении соответствующих интервалов между курсами подсажек и при подсадке ткани в дозе 0,5 г мы не наблюдали обострений язвенного процесса.

Полученные данные показывают, что подсадки в умеренной дозе (0,5 г) стимулируют тонус макрофагальной системы, способствуют ликвидации патологического процесса, повышают защитные силы организма. Подсадка же ткани в дозе 2 г (у 19 из 26 больных) вызывает общее недомогание, озноб, повышение температуры, обострение язвенного процесса (у одного больного после подсадки на 13-й день произошло прободение язвы).

Кроме того, нами отмечено, что подсадка консервированной ткани в дозе 2 г дает самый высокий процент осложнений (38,4%), в то время как подсадка ткани в дозе 0,5 г дает всего около 3% осложнений.

При подсадке консервированной ткани в дозе 2 г нам не удалось получить ни у одного больного непосредственно хорошего результата.

Из 26 больных, получивших подсадку ткани в дозе 2 г, в крови после подсадки (через 7 дней) отмечено повышение количества лейкоцитов у 4 больных и у 6 больных (из 16) – повышение количества эозинофилов. Снижение количества лимфогистиоцитов в кантаридиновом пузыре отмечено у 3 больных из 11, а повышение его отмечено у 4 больных. У 10 больных с повышенным коэффициентом кожной пробы после подсадки не было отмечено никаких изменений. Усиление раздражения (увеличение дозы подсаженной ткани до 2 г) приводит к обострению язвенного процесса, к угнетению функционального состояния макрофагальной системы. Следовательно, реакция организма на раздражитель (подсадку) подчиняется закону Н. Е. Введенского об оптимуме и пессимуме силы раздражения и закону И. П. Павлова о запредельном торможении.

Все это дает нам право сделать вывод, что имплантат благотворно влияет на организм больного только в дозе от 0,5 до 1 г. При увеличении этой дозы (до 2 г) наблюдалось угнетение защитных сил организма, в результате чего возникало обострение основного процесса и чаще развивались осложнения. Особенно убедило нас в этом то обстоятельство, что когда мы этим же 26 больным в последующем вме-

сто 2 г стали производить подсадку в дозе 0,5 г, то у одного больного был получен хороший результат, у 14 – удовлетворительный и лишь у 4 больных улучшения после подсадов отмечено не было.

В процессе работы мы обратили внимание на то, что у больных, у которых подсаженная ткань плохо рассасывалась, эффект от подсадов был менее стойким. У больных же, у которых подсаженная ткань хорошо и быстро рассасывалась, наступило стойкое улучшение.

Это заставило нас в целях изучения изменений, происходящих в трансплантате и окружающих его тканях, произвести морфологические исследования подсаженных кусочков, иссеченных у экспериментальных животных (всего произведено 51 иссечение подсаженной ткани у 24 кроликов и у 5 собак). При этом мы обнаружили, что уже в первые дни подсаженный кусочек ткани как у собак, так и у кроликов окружается лейкоцитарным валом. В препаратах из кусочков, иссеченных у собак, микроскопически отмечено проникновение лейкоцитов в подсаженную ткань через двое суток, а в препаратах, приготовленных из подсаженных кусочков, иссеченных у кроликов, проникновение лейкоцитов в подсаженную ткань обнаруживается только через 4 суток.

Первые признаки организации подсаженного кусочка появляются в ранние сроки (у собак на 2–3-и сутки, а у кроликов – на 4–5-е сутки). Начало организации характеризуется появлением эпителиоидных и лимфоидных клеток, а несколько позже отмечено появление макрофагов. При применении витальной окраски нами установлено, что все макрофаги энергично фагоцитируют.

Нами отмечено, что полное рассасывание и организация подсаженного кусочка наступают у собак к 11-му дню, а у кроликов – к концу месяца; в некоторых случаях, если вокруг подсаженного кусочка ткани образовывалась грануляционная ткань с сильно развитыми коллагеновыми волокнами, рассасывание затягивалось до 2½ месяцев.

Используя для подсадки ткань селезенки с капсулой, мы установили, что при этом замедляется проникновение в подсаженную ткань лейкоцитов и макрофагов.

Изложенное позволяло нам сделать вывод, что замедленное рассасывание происходит, во-первых, потому, что в некоторых случаях рано развивается волокнистая соединительная ткань; во-вторых, потому, что капсула селезенки задерживает рассасывание. После этого мы всем больным подсаживали консервированную ткань селезенки без капсулы.

С целью изучения морфологических изменений в трансплантате и в окружающих его тканях у 42 больных при очередной повторной подсадке была сделана биопсия не рассосавшегося кусочка подсаженной ткани с окружающими тканями.

Фиксация иссеченных кусочков производилась 10-процентным раствором формалина. Фиксированные кусочки проводились через спирты восходящей крепости и заливались в целлоидин. Срезы окрашивались гематоксилин-эозином и по Ван Гизону.

Препараты изучались под микроскопом «Прогресс» при малом увеличении (окуляр 10, объектив 8) и при большом увеличении (окуляр 10, объектив 40). Наблюдения над изменениями в рассасывании подсаженных кусочков мы провели по группам соответственно результатам лечения.

Биопсия подсаженного кусочка была произведена у 10 больных первой группы, у которых был получен непосредственно хороший результат лечения.

При этом макроскопически обнаружено, что подсаженный кусочек был инкапсулирован, на разрезе не отличался от окружающей ткани.

При микроскопическом исследовании обнаружено почти полное расплавление подсаженной ткани. Среди участков расплавленной ткани были видны округлые вытянутые клетки грануляционной ткани. Грануляционная ткань не только окружала подсаженную ткань, но клетки ее проникали почти во все глыбки подсаженной ткани. Грануляционная ткань состояла преимущественно из эпителиоидных, лимфоидных клеток, довольно значительного количества гигантских клеток и небольшого количества коллагеновых волокон.

Нашими наблюдениями установлено, что у больных первой группы рассасывание подсаженной ткани происходило довольно интенсивно, но, несмотря на это, не закапчивалось через 40 суток.

При исследовании подсаженных кусочков, иссеченных у 24 больных второй группы, лечение которых дало непосредственно удовлетворительный результат, были обнаружены более разносторонние морфологические изменения. В 9 препаратах подсаженная ткань располагалась в виде больших глыб, а в других 15 препаратах – в виде отдельных маленьких глыбок. Подсаженная ткань была окружена менее пышным слоем грануляционной ткани, чем в препаратах иссеченных кусочков у больных первой группы, но, как и в препаратах первой группы, она состояла из эпителиоидных и лимфоидных клеток. Несколько реже встречались гигантские клетки. Слой коллагеновых волокон здесь был несколько шире, чем в препаратах первой группы.

Таким образом, у больных второй группы клинические и морфологические изменения были более разнообразными, очевидно, вследствие различной реакции на подсадку. У 21 больного после подсадки было выявлено повышение функционального состояния макрофагальной системы, причем у 6 из них наступило полное выздоровление.

У 3 больных произошло нестойкое повышение функционального состояния макрофагальной системы. У этих больных в дальнейшем наблюдался рецидив язвенного процесса.

У 8 больных третьей группы без улучшения после лечения наблюдалось более медленное рассасывание подсаженной ткани. В подсаженных кусочках, иссеченных у больных третьей группы, при микроскопическом исследовании обнаруживались большие глыбы подсаженной ткани, окруженные клетками грануляционной ткани, главным образом эпителиоидными и лимфоидными. Редко встречались макрофаги и еще реже гигантские клетки. Клетки грануляционной ткани хотя и проникали в подсаженную ткань, но располагались на периферии кусочка. Наряду с этим обнаружено усиленное развитие коллагеновых волокон, которые к периферии от подсаженного кусочка образуют довольно мощную капсулу. Рассасывание подсаженной ткани не заканчивалось даже через 40 суток, а у некоторых больных оно продолжалось до 2,5 мес.

Таким образом, у больных первой и второй групп наблюдалось более быстрое рассасывание подсаженной ткани, чем у больных третьей группы.

Анализируя все клинические, лабораторные и морфологические данные, мы пришли к заключению, что тканевые препараты, являясь раздражителем прежде всего нейрогуморальной системы, действуют на организм в целом, что находит отражение и в изменениях со стороны мезенхимы.

Отдаленные результаты лечения (от 6 месяцев до 2 лет) прослежены нами у 305 больных, причем получены следующие данные.

Срок наблюдения	Количество больных	Результат лечения в проц.	
		хороший и удовлетворительный	безуспешный
Через 6 месяцев	305	82,3	17,7
Через 9 месяцев	262	77	23
Через 1 год	200	82	18
Через 1,5 года	85	87,2	12,8
Через 2 года	72	86,1	13,9

Из этих данных видно, что процент больных с хорошим и удовлетворительным результатом лечения с удлинением срока от начала лечения (от 6 месяцев до 2 лет) в большинстве случаев не снижался. Однако необходимо отметить, что у 16 больных первой группы, давших непосредственно хороший результат лечения, в более поздние сроки этот результат все же снизился до удовлетворительного, а у 3 боль-

ных возник рецидив язвенного процесса (из них у одного через один год, а у двух – через 1½ года).

У 23 больных второй группы (из 161) с удовлетворительным результатом лечения через 6 месяцев наблюдалось стойкое улучшение. У 21 больного наступил рецидив язвенного процесса, из них у 8 больных – через 6 месяцев после окончания лечения, у 9 – через 1 год, а у остальных через 1½–2 года.

Следует подчеркнуть, что симптомы язвенной болезни возобновлялись не только в тех случаях, когда у больных исчезали клинические симптомы болезни, но оставалась ниша (рентгенологически), и даже у тех больных, клинические симптомы и рентгенологические данные у которых указывали на исчезновение язвенного процесса. Рецидив язвенного процесса возникал, главным образом, у тех больных, которым повторный курс лечения подсадками ткани не проводился больше 6 месяцев. Поэтому мы сочли необходимым, независимо от результата лечения, повторять курс лечения каждые 6 месяцев в течение 2 лет.

Для широкого практического применения тканевой терапии имеет значение организация снабжения подсадочным материалом. Для подсадов мы пользовались гетерогенными тканями, приготовленными по методике Г. Е. Румянцева, поэтому в любое время мы имели подсадочный материал в неограниченном количестве.

Одним из важных моментов при практическом применении тканевой терапии мы считаем определение пригодности консервированных и автоклавированных тканей по их качеству (по виду и цвету). Нами было подмечено, что после консервирования и автоклавирования одна и та же ткань может принимать различный цвет и вид. Особенно меняет свой цвет ткань селезенки, которая имеет то темную, то серую окраску, иногда она бывает эластической консистенции, а иногда крошится. Консервированная ткань селезенки, имеющая темный цвет, по нашим наблюдениям, часто нагнаивается и отторгается. Ткань селезенки серого цвета не даст нагноения и не отторгается.

Нами установлено, что при консервации ткани меняют свой цвет. Наш опыт применения различных тканей позволил нам установить, что ткань можно считать пригодной для подсадки, когда каждая из них имеет свой характерный цвет: ткань селезенки – серую окраску, без темно-бурых пятен и без зеленых прослоек; ткань половых желез – желто-серую; ткань плаценты – серую с коричневым оттенком; ткань надпочечников – бледно-коричневый цвет.

Правильное определение пригодности ткани, тщательное соблюдение асептики, освоение техники подсадки, применение консервированной ткани в оптимальной дозе (от 0,5 до 1,0 г) дали нам возможность значительно сократить число не только общих, но и раневых

осложнений. Простота и доступность этого метода для лечения больных в любом медицинском учреждении, в том числе и в амбулаторных условиях, дает возможность широко применять тканевую терапию в медицинской практике.

На основании вышеперечисленных клинических, лабораторных и экспериментальных исследований мы пришли к следующим выводам:

1. Тканевая терапия, являясь одним из методов лечения раздражением, осуществляется по принципу рефлекторной реакции.

2. Подсаженная ткань, воздействуя через интерорецепторы на центральную нервную систему больных, страдающих язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, может вызвать рефлекторно изменение патологического процесса и способствовать его прекращению.

3. Тканевая терапия, примененная в качестве основного лечебного фактора 335 больным язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, дала стойкие положительные результаты (80%), прослеженные в течение двух лет.

4. Тканевая терапия язвенной болезни должна проводиться курсом в 3–4 подсадки с интервалом в один месяц.

5. При благоприятном результате после первого курса лечение надлежит продолжать в течение двух лет, с перерывами между курсами от 2 до 6 месяцев.

6. Ни возраст больных, ни длительность заболевания в лечении язвенной болезни подсадками ткани не могут служить противопоказанием к применению тканевой терапии.

7. Тканевая терапия показана как в стадии обострения язвенной болезни, так и в стадии ремиссии.

8. В согласии с учением И. М. Сеченова, И. П. Павлова и Н. Е. Введенского эффект от подсадки определяется в первую очередь силой (доза) и частотой (интервал между подсадками) раздражений.

9. Умеренные дозы подсаженной ткани (0,5–1 г) повышают защитные силы организма, стимулируют функциональное состояние макрофагальной системы и способствуют ликвидации всего язвенного симптомокомплекса. Большие дозы (2 г) вместо улучшения приводят у большинства больных к ухудшению общего состояния и обострению язвенного процесса, причем вызывают некоторое угнетение функционального состояния макрофагальной системы.

10. Укорочение интервалов между курсами приводит к обострению язвенного процесса.

11. Между результатами лечения и изменениями функционального состояния макрофагальной системы наблюдается закономерность, поэтому изучение этой системы может иметь некоторое прогностическое значение.

12. Тканевая терапия противопоказана при пенетрирующих, каллозных и острокровотоочащих язвах.

13. При подсадках ткани необходимо тщательно определять пригодность автоклавированной ткани по виду и цвету.

14. Между продолжительностью рассасывания подсаженной ткани и эффективностью лечения имеется некоторое соответствие.

15. Морфологические исследования подсаженных кусочков, иссеченных у кроликов и собак через 10 суток после подсадов, показали, что при раннем развитии волокнистой соединительной ткани, при подсадке ткани селезенки с капсулой рассасывание ткани замедляется.

16. Организация подсаженной ткани у человека, как правило, продолжается более 40 дней, а в некоторых случаях затягивается до 2½ месяцев.

К.И. ЛЕОНОВА

**Тканевая терапия
по акад. В.П. Филатову
при неспецифических нагноительных
заболеваниях легких**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Омск 1954

Филиальная кафедра пропедевтики внутренних болезней Омского государственного медицинского института им. М. И. Калинина

Исторические решения XIX съезда КПСС в области здравоохранения по пятому пятилетнему плану сосредоточивают особое внимание на вопросах профилактики и быстрейшем внедрении в практику достижений медицинской науки.

На сегодняшний день перед работниками советской медицины стоит много жизненно важных и еще не решенных проблем. Одной из таких актуальных и властно требующих своего разностороннего клинического разрешения является проблема успешного лечения неспецифических нагноительных заболеваний легких.

Различные формы неразрешившихся пневмоний занимают одно из первых мест после туберкулеза легких, указывает Хазанов (1947). В большом числе случаев эти заболевания приобретают характер страдания, приводящего к инвалидности, и часто являются причиной смерти у людей цветущего, трудоспособного возраста.

Проблема лечения хронических нагноительных заболеваний легких в данный период является одной из наиболее сложных, еще не решенных и весьма актуальных.

В настоящее время применяются преимущественно три основных метода лечения неспецифических гнойных заболеваний легких: 1) пенициллинотерапия, 2) бронхоскопический метод и 3) хирургическое вмешательство. Наиболее радикальным из них является хирургический, но соответствующие операции очень сложны, требуют точности топической диагностики и пока являются достоянием лишь крупных хирургических клиник, где изучаются вопросы грудной хирургии. К тому же на этот счет нет еще полной договоренности и взаимопонимания между хирургами и терапевтами. Особенно спорен вопрос о показаниях к оперативному лечению вообще.

Бронхоскопический метод, проверенный на довольно большом клиническом материале, имеет хорошие отзывы, но он также не прост, требует специальной подготовки и, по-видимому, не так скоро охватит периферию.

Пенициллин, на основании имеющихся литературных данных, решающего перелома в терапии хронических легочных нагноений не принес. Таким образом, проблема лечения нагноительных заболеваний легких по-прежнему остается актуальной и неразрешенной.

Тканевая терапия как новый принцип лечебной медицины была предложена акад. В.П. Филатовым в 1931 году. Возникнув на почве клинической офтальмологии, она быстро вышла за пределы этой специальности и получила широкое применение при самых различных заболеваниях.

Теоретическое обоснование этого метода вкратце сводится к следующему. Отделенные от организма животные и растительные ткани, находясь в условиях, затрудняющих их жизненные процессы, напри-

мер, при температуре 2–4° выше нуля, отсутствии света, подвергаются биохимической перестройке. При этом в тканях вырабатываются особые вещества, являющиеся стимуляторами биохимических процессов. Эти вещества были названы В. П. Филатовым **биогенными стимуляторами**. Эти биогенные стимуляторы образуются в тканях, пока они живы, а не являются продуктами распада мертвой ткани, что доказано многочисленными экспериментальными наблюдениями.

Накопление биогенных стимуляторов с момента консервации увеличивается максимум до 8–9 дней. Биогенные стимуляторы, введенные любым путем в какой-либо организм, активируют в нем жизненные процессы, усиливая клеточный обмен и активность ферментов, тем самым повышают физиологические функции клеток. Этим они увеличивают сопротивление организма к ядам и способствуют выздоровлению. Биогенные стимуляторы действуют весьма нежно, не травмируя организм. «Естественно предположить, что ферменты нервной системы, будучи наиболее активными, являются и наиболее чувствительными и первые испытывают влияние биогенных стимуляторов, чем и обеспечивается руководящая роль нервной системы при тканевом лечении», – пишет Филатов. Биогенные стимуляторы могут возникнуть и в целых живых организмах, подвергнутых неблагоприятным, но не убивающим их условиям среды. Их появление при неблагоприятных условиях среды является общим законом природы. Биогенные стимуляторы теплостойки, они сохраняют свою биологическую активность при температуре +120° в течение часа, даже повышая ее. Биогенные стимуляторы не являются ни белками, ни гормонами, ни ферментами и ни витаминами, их химическая природа еще окончательно не изучена, однако уже известно, что в их состав входит ряд кислот (щавелевая и янтарная, яблочная и винная, коричневая и оксикоричная, а также ароматические – гуминовые кислоты). Биогенные стимуляторы действуют не на микроорганизм, а на макроорганизм, чем и объясняется широкий диапазон их действия.

Отсутствие высокоэффективного консервативного метода лечения неспецифических нагноительных заболеваний легких привело нас к задаче тщательной клинической проверки филатовской тканевой терапии, как основного лечебного фактора при различных формах этих тяжелых страданий.

Патогенез этих заболеваний изучен еще далеко не полностью, однако на основании многочисленных экспериментальных, гистологических и клинических исследований (Сперанского, Тонких, Лашкова, Михайлова, Лебединской и Чернухи, Агалецкой и Шульги, Альперн, Акатова и Гогуш, Лукомского, Осипова, Молчанова, Редкова, Истмановой, Постолова, Гольника и Трейтсера, Горбенко и др.) можно предполагать о нейротрофической природе данной патологии.

Линберг (1947-1951), Зислинг и Штейнберг, Вышегородцева, Лукомский и другие авторы подходят к вопросу лечения нагноительных заболеваний легких с точки зрения целостности организма и ведущей роли при этом центральной нервной системы и рекомендуют укреплять защитные силы организма путем применения стимулирующей терапии. Учитывая повышенную возбудимость вегетативной системы, следует применять более щадящие методы лечения, а также влиять не только непосредственно на микроорганизмы в легких, но и на нервную систему больного, изменяя реактивность организма.

Учение великого физиолога И. П. Павлова дает нам ясное представление о целостности структуры организма, управляемой центральной нервной системой и находящейся в тесной связи с внешней средой. Причем патологическое состояние им рассматривается как «встреча, соприкосновение организма с каким-нибудь чрезвычайным условием или, вернее, с необычным размером ежедневных условий», в силу чего «естественно начинается и особенно серьезная борьба организма с этими условиями, т.е., во-первых, пускаются в ход оборонительные приборы тела» и т. д. В свете этого передового направления физиологии и лечебной медицины метод тканевой терапии по В. П. Филатову находит свое как теоретическое, так и практическое обоснование.

Все это вместе взятое и служит теоретической основой наших попыток перенести тканевую терапию по В. П. Филатову в область лечения острых и хронических форм неспецифических нагноительных заболеваний легких.

Собственные наблюдения

Под нашим наблюдением находилось 60 человек с неспецифическими нагноительными заболеваниями легких в возрасте от 15 до 65 лет. Правое легкое было поражено в 2½ раза чаще левого, причем в половине наблюдений процесс локализовался в верхней и средней долях. В 3 случаях имел место односторонний тотальный процесс и в 7 – двухсторонний.

При распределении своего материала мы пользовались в основном классификациями Хазанова и Лимберга.

Весь наш материал делится на 2 группы. 1-я – сливная форма абсцедирующих пневмоний – 53 человека (что до некоторой степени соответствует старой клинической номенклатуре – абсцесс легкого), 2-я – рассеянная форма хронических пневмоний (бронхоэктатическая болезнь) – 7 человек.

34 человека – с прогрессирующей тяжелой формой клинического течения процесса, со склонностью к частым обострениям и рецидивам, 25 человек представляли стационарные формы со стойкими патологоанатомическими изменениями средней тяжести, и 1 человек имел регрессирующую форму клинического течения.

По давности процесса 18 больных представляют острые формы и 42 больных – хронические формы, с давностью процесса в отдельных случаях до 15 лет.

Наиболее частой причиной заболевания, по данным анамнеза больных, является грипп и простудный фактор. В целом ряде случаев в анамнезе указаны ранее неоднократно перенесенные пневмонии, хронический бронхит, а из детских заболеваний – корь (чаще), коклюш (реже).

До поступления в нашу клинику 28 больных уже неоднократно находились в стационарах, где им проводились различные методы лечения, в том числе и пенициллинотерапия (17 человек) без заметного эффекта, или же наступало лишь кратковременное улучшение.

Свои наблюдения мы начали с 1947 года. В начале мы пользовались одними подсадками гомокожи, но вскоре перешли к имплантации консервированной плаценты в сочетании с подкожными инъекциями экстракта алоэ и межмышечными инъекциями рыбьего жира. При проведении данной терапии мы строго придерживались всех указаний акад. В. П. Филатова. Плацента бралась в роддоме от молодых здоровых родильниц, в стерильных условиях, и консервировалась при температуре +2-4° в течение недели, затем стерилизовалась в автоклаве при +120° в течение 1 часа. Готовую для имплантации ткань мы разрезали на отдельные кусочки, и один из них (2x1 см) имплантировался в подкожный карман реципиента, преимущественно по средней подмышечной линии. Количество подсадок варьировало от 1 до 10 с промежутками между ними в 2-4 недели. Всего произведено 260 имплантаций.

Листья алоэ консервировались в темноте в течение 7-15 суток при +2-4°, затем из них готовился 20 проц. водный экстракт (строго по инструкции), разливался по ампулам и автоклавировался при температуре +120° в течение часа. Инъекции алоэ производились по 2 мл ежедневно до 60-80 на курс.

После алоэтерапии в ряде случаев нами назначались межмышечные инъекции рыбьего жира. Для этой цели брался обычный аптечный рыбий жир, разливался по ампулам и также автоклавировался в течение 1 часа. Инъекции производились через день по 0,5-1 мл, всего на курс 10-15 инъекции.

Из 53 больных со сливными формами абсцедирующих пневмоний одна часть (6 человек) лечилась только подсадками. Вторая часть

(27 человек) – комплексной тканевой терапией, т. е. имплантациями в сочетании с алоэтерапией и инъекциями рыбьего жира, причем ряду этих больных назначались в небольших дозах сульфамидные препараты. Третья часть (20 человек) подвергалась филатовской тканевой терапии в комбинации с пенициллином и другими видами терапии. Кроме того, всем больным по мере надобности назначалось симптоматическое лечение.

При выписке в графу «клинического выздоровления» мы зачисляли тех больных, у которых прекращались все жалобы, стойко нормализовалась температура и РОЭ, и полностью исчезала пневмоническая инфильтрация по данным рентгена, стойко прекращался запах изо рта. Те же случаи, где какое-либо из вышеперечисленных условий отсутствовало (чаще всего это касалось еще несколько ускоренной РОЭ), а общее состояние больного представляло резкое улучшение, относились нами к графе «значительного улучшения». Определение исхода как «улучшение» мы применяли в тех случаях, где в итоге применявшейся нами терапии были достигнуты некоторые положительные результаты, однако имелись значительные остаточные проявления хронического процесса. Наконец, в отдельных единичных случаях мы имели и такие исходы, как «без перемен», ухудшение и смерть.

По окончании клинического периода наблюдения мы во всех случаях, где это представлялось возможным, проводили систематические дальнейшие наблюдения за отдаленными результатами на протяжении от 1 до 6 лет.

Результаты лечения в зависимости от вида применявшейся терапии получались следующие.

а) Группа больных со сливными формами абсцедирующей пневмонии, леченных только имплантацией по Филатову.

В эту группу входило всего 6 человек, из которых 5 являлись хрониками, и 4 из них имели тяжелое прогрессивное течение. Количество подсадок варьировало от 1 до 4. Всего в этой группе произведено 16 имплантаций, 10 из которых вызвали временное обострение процесса в виде повышения температуры, учащения кашля, увеличения количества отделяемой мокроты, усиления запаха изо рта и т. д. Однако анализы крови, мочи и рентгенограммы оставались без перемен. Местной реакции не наблюдалось. Рассасывание происходило в течение 2–3 недель. В итоге лечения у четырех больных нормализовалась температура, у пяти исчез зловонный запах изо рта и в мокроте. Прибавка в весе варьировала от 2 до 5 кг. Резко сократилось суточное количество мокроты, улучшилось общее самочувствие, появилось бодрое настроение. Рентгеноскопически в одном случае рассосалась инфильтрация, в трех отмечено уменьшение величины и плотности тени инфильтрации. В двух случаях рентгенологическая

картина не изменилась. К моменту выписки мы у трех больных наблюдали значительное улучшение, у двух – улучшение, и 1 умер в периоде клинического наблюдения.

При проверке отдаленных результатов оказалось, что у 2 наступило клиническое выздоровление, у 1 лишь восстановилась трудоспособность и у 2 имел место рецидив, в результате которого 1 из них умер.

Мы пришли к заключению о необходимости начинать имплантации с малых доз во избежание временного обострения процесса.

б) Группа больных со сливными формами абсцедирующей пневмонии, леченных комплексной тканевой терапией по Филатову.

Данная группа охватывает 27 человек в возрасте от 20 до 64 лет с давностью процесса от 2 мес. до 6 лет. 12 больных из 27 имели тяжелое прогрессирующее течение болезни.

Методика лечения производилась следующим образом. Вначале назначался курс инъекции экстракта алоэ по 2 мл ежедневно под кожу, до 50–60 инъекций на курс. Далее, спустя 6-8-14 дней (чем выше температура больного, тем больше предварительных инъекции алоэ), производилась первая подсадка, обычно в малой дозе (0,5x0,2x0,2 см). В последующем мы не увлекались числом имплантаций, считая основным лечебным фактором алоэтерапию, и повторяли подсадки лишь в тех случаях, когда, во-первых, они не вызывали резкого обострения процесса; во-вторых, отмечалось благоприятное влияние на общее состояние больного и местный легочный процесс, но выздоровление наступало медленно; в-третьих, имплантированная ткань рассасывалась. После курса алоэтерапии назначались инъекции рыбьего жира (если больной оставался еще в стационаре). Всего больным этой группы произведено 110 подсадов, 1380 инъекций экстракта алоэ и 50 инъекций рыбьего жира. Помимо тканевой терапии всем больным назначалось симптоматическое лечение, а 13 человек получали в период высокой температуры сульфонамиды, в небольших дозах и на короткий срок. В результате лечения к моменту выписки у 8 человек наступило клиническое выздоровление, т. е. температура установилась стойко нормальной, жалобы прекратились, самочувствие стало хорошим, больные значительно прибавились в весе, настроение у них стало бодрим; РОЭ замедлилась до нормы, в легких рассосалась пневмоническая инфильтрация. У 13 человек наступило значительное улучшение, т. е. чаще всего у этой группы при выписке еще оставалась ускоренной РОЭ, хотя самочувствие было также хорошим и жалобы почти у всех отсутствовали. У 5 человек было достигнуто лишь улучшение, и 1 больной выписан без перемен.

При проверке отдаленных результатов оказалось, что 5 человек, выписанных со значительным улучшением, в дальнейшем выздоровели, трудоспособность же восстановлена была у 20 человек, у 4 имели

место рецидивы, и двое умерли – один от присоединившегося бронхогенного рака, а другой от присоединившегося туберкулеза легких.

На основании наблюдения этой группы больных у нас сложилось впечатление, что наиболее эффективна комплексная тканевая терапия, причем инъекции экстракта алоэ значительно сокращают количество обострений после подсадок и делают их менее выраженными.

в) Группа больных со сливными формами абсцедирующей пневмонии, леченных комплексной тканевой терапией по Филатову в сочетании с пенициллином.

В состав этой группы больных в основном входили тяжелые хроники в возрасте 35–55 лет с подорванным питанием, утолщением концевых фаланг пальцев, с суточным количеством зловонной мокроты, в отдельных случаях достигающим до 700–900 мл. У 14 из 20 была обнаружена полость рентгенографически. Методика лечения заключалась в следующем. Всем больным проводилась комплексная тканевая терапия по Филатову. В случаях, где температура не имела тенденцию к снижению, состояние не улучшалось, а назначенные сульфонамиды или не переносились, или были также безэффективными – назначался пенициллин внутримышечно в сочетании с алоэтерапией.

Определенной зависимости лечебного эффекта от количества введенного пенициллина мы не наблюдали.

В результате указанного лечения у подавляющего большинства этой группы уменьшался кашель, улучшалось общее состояние, появлялся аппетит, исчезали боли в груди. У 6 из 20 исчезло укорочение перкуторного звука. У 15 из 20 прекратился зловонный запах мокроты, однако полного рассасывания пневмонической инфильтрации к моменту выписки мы не наблюдали ни в одном случае, а у большинства оставалась также ускоренной РОЭ.

В итоге мы наблюдали к моменту выписки у 8 больных значительное улучшение; у 6 – улучшение; у 3 – ухудшение, и 3 умерли в период клинического наблюдения.

В последующем – 4 выздоровели; 4 человека восстановили свою трудоспособность, но полного клинического выздоровления достигнуто не было; у 4 человек имели место повторные рецидивы с последующими временными улучшениями, 1 больной, выписанный со значительным улучшением, выпал из поля нашего зрения, и 4 человека умерли в разные сроки после выписки (2 – от рецидива, 1 – от абсцесса мозга, и 1 – от присоединившегося туберкулеза легких).

Из наблюдений данной группы у нас сложилось впечатление, что к подсадкам необходимо подходить строго индивидуально, как в смысле интервалов, так и дозы, а также производить их при нормальной температуре. Наилучшим вариантом тканей терапии по Филатову, по нашим наблюдениям, является алоэтерапия.

Лечение рассеянных форм хронических пневмоний по методу в. П. Филатова

В состав этой группы вошло 7 человек с давностью процесса от 1 года до 18 лет. Общее состояние этих больных оставалось удовлетворительным, и в большинстве они являлись ограниченно трудоспособными, однако наблюдался кашель, суточное количество мокроты варьировало от 15 до 400 мл, с запахом. У всех – ускоренная РОЭ, а также наблюдались бледность кожных покровов, пониженное питание, утолщение концевых фаланг пальцев.

Тканевая терапия в этих случаях оказала безусловно благоприятное влияние на всех больных. Температура установилась стойко нормальной, появился хороший аппетит, все они прибавили в весе (от 2 до 6 кг). У 6 из 7 несколько замедлилась РОЭ и у 3 исчез ранее наблюдавшийся сдвиг лейкоцитарной формулы влево, сократилось суточное количество мокроты. Рентгеновские же данные оставались без изменения. Полного выздоровления не наступало.

При выписке больные чувствовали себя практически здоровыми, вскоре приступили к своей обычной работе, однако в последующем у четырех из них вновь наступила волна обострения процесса.

Резюмируя наши данные применения тканевой терапии по Филатову (как в чистом виде, так и в сочетании с сульфонидами и пенициллином) при неспецифических нагноительных заболеваниях легких, мы можем отметить следующее.

Из 60 наблюдавшихся больных непосредственно при выписке или же в последующем, в качестве отдаленных результатов лечения, у 19 наступило клиническое и рентгенологическое выздоровление (причем 14 из них имели хроническую форму заболевания, а у 6 из 19 процесс локализовался пригилярно). Трудоспособность восстановлена у 37, четверо больных умерли в период клинического наблюдения (6,6 проц.), а 9 человек – в дальнейшем, спустя различные сроки; при этом 2 из них умерли от присоединившегося туберкулеза легких, 1 – от осложнения бронхогенным раком, 1 – от осложнения абсцессом мозга, 1 – от тяжелой уличной травмы, а 4 – от дальнейших рецидивов процесса.

С целью сопоставления полученных нами результатов лечения с таковыми при различных других консервативных методах лечения (пенициллинотерапия и др.) нами были изучены 450 историй болезни лиц с неспецифическими нагноительными заболеваниями легких трех других терапевтических клиник г. Омска за период с 1946 по 1950 год, в которых тканевая терапия не применялась.

Это сопоставление результатов показало, что в итоге консервативного лечения, по данным ряда клиник г. Омска, при среднем пребывании боль-

ного в стационаре 35,3 дня получено 4,2 проц. выздоровления, 4,2 проц. значительного улучшения, 63,3 проц. улучшений, 12 проц. без перемен, 4,4 проц. ухудшения и 11,8 проц. смертельных исходов. При этом отдаленные результаты, как правило, не учитывались.

Судя по литературным данным, процент смертельных исходов при хронических нагноительных процессах в легких (без учета отдаленных результатов лечения), по различным авторам, представлен от 7,7 до 80 проц.

Сравнивая приведенные лечебные итоги в наших наблюдениях с конкретными исходами лечения таких же больных в ряде других терапевтических клиник нашего же г. Омска (в которых тканевая терапия не применялась), а также принимая во внимание статистические данные, приведенные в литературе различными авторами, мы приходим к выводу о безусловном преимуществе рационально применяемой комплексной тканевой терапии по В. П. Филатову при неспецифических легочных нагноениях, как острых, так и хронических.

Этот вывод, как нам кажется, имеет особо важное значение для большого числа тех больных хроническими неспецифическими нагноительными заболеваниями легких, которые, в силу определенных противопоказаний, не могут рассчитывать на оказание им столь действенной помощи, как современные радикальные хирургические операции – лобэктомия и пневмонэктомия.

Основные положения и выводы

1. Неспецифические легочные нагноения являются тяжелыми и часто встречающимися заболеваниями, дающими большой процент смертности и инвалидности. Проблема их профилактики и лечения решена еще далеко не полностью.

2. Радикальное хирургическое вмешательство является пока достоянием лишь больших, ведущих хирургических клиник, систематически изучающих вопросы грудной хирургии.

Бронхоскопический метод лечения относительно мало доступен, технически сложен, отзывы о нем пока еще разноречивы.

Пенициллин эффективен только в острых случаях и то не всегда.

3. Результаты консервативного лечения неспецифических нагноительных заболеваний легких, как по литературным данным, так и по материалу ряда клиник г. Омска, следует признать неудовлетворительными.

4. В свете передового отечественного направления лечебной медицины на основе учения Ивана Михайловича Сеченова, Ивана Петровича Павлова и Сергея Петровича Боткина о целостности организма метод тканевой терапии по В. П. Филатову находит свое как теоретическое, так и практическое обоснование.

5. В состав наблюдавшихся нами больных входило 60 человек, из них 48 мужчин и 11 женщин в возрасте от 15 до 65 лет. По давности процесса 16 больных относятся к острым формам, а 44 – к хроническим. У 53 человек имела место, согласно классификации Хазанова, сливная форма абсцедирующей пневмонии и у 7 человек – рассеянная хроническая форма. По характеру клинического течения, согласно классификации Лимберга, 34 человека представляли прогрессирующие формы, 25 человек – стационарные формы и 1 человек – регрессирующую форму.

6. Тканевая терапия по Филатову применялась нами в виде подсадов, инъекций экстракта алоэ и межмышечных инъекций рыбьего жира. При этом для лечения одной группы больных применялись только имплантации гомоткани, другой группы – комплексная тканевая терапия, для третьей – комплексная тканевая терапия в сочетании с пенициллином.

7. Наши клинические наблюдения на материале 60 больных привели нас к выводу о том, что тканевая терапия по Филатову может быть рекомендована во многих случаях неспецифических легочных нагноительных заболеваний как в качестве основного терапевтического фактора, так и в сочетании с сульфонидами и антибиотиками (пенициллин). В частности, наши наблюдения выявили в значительном числе случаев в качестве особенно эффективной комбинации систематическое применение комплексной терапии по Филатову с кратковременным сочетанием малых доз сульфопрепаратов (по 0,5 З р. в день) с целью ускорения снижения повышенной температуры. Сказанное особенно относится к инъекциям экстракта алоэ по Филатову, между тем как тканевые подсадки имеют несколько менее широкие показания.

8. Какой-либо местной реакции ни имплантации гомоткани, ни инъекции экстракта алоэ не вызывают. Общая реакция на подсадку ткани в тех случаях, где эта реакция отчетливо наблюдается, выражается в следующем: а) на второй-третий день, реже в тот же день, повышается температура с последующим литическим падением; б) в первые дни после подсадки увеличивается количество отделяемой гнойной мокроты, усиливается ее запах, затем наступает уменьшение ее суточного количества и вместе с тем исчезает запах; в) со стороны крови и мочи каких-либо заметных реакций не наблюдается; г) наряду с благотворным влиянием подсадов на течение легочного процесса

у большинства больных отмечалось также значительное улучшение их общего состояния: повышался аппетит, улучшалось общее самочувствие, появлялась бодрость, исчезала наблюдавшаяся ранее повышенная раздражительность и подавленность.

9. Тканевую терапию по Филатову следует прежде всего применять комплексно, сочетая инъекции экстракта алоэ (или другие рекомендованные Филатовым экстракты) с имплантациями, причем первые подсадки должны производиться малыми дозами (начать с 0,5 см²). Интервалы между отдельными имплантациями должны соблюдаться строго индивидуально, в зависимости от общей реакции и местной резорбции.

10. В случаях бурной общей реакции в ответ на подсадку следует от повторных имплантаций воздержаться, применяя тканевую терапию в дальнейшем лишь в виде курсов инъекций экстракта алоэ.

11. Собственные наблюдения привели нас к выводу, что тканевая терапия по Филатову, главным образом, показана при так называемых (по классификации Лимберга) стационарных формах клинического течения сливных абсцедирующих пневмоний.

12. В тяжелых случаях с прогрессирующей формой течения процесса и явлениями резко выраженной общей интоксикации тканевую терапию следует начинать с 10–15 инъекций экстракта алоэ как одного из наиболее нежно действующих видов тканевой терапии по Филатову. В этих случаях оказывается полезным одновременное сочетание инъекций экстракта алоэ с сульфонидами; в случаях же непереносимости или безэффективности сульфонидами – в комбинации с пенициллином до наступления нормальной температуры тела. И только после такой предварительной подготовки можно перейти к подсадкам, начиная с малых доз (0,5 см²).

13. При интерстициальных формах хронической пневмонии тканевая терапия, по нашим наблюдениям, к выздоровлению не приводит и не гарантирует от рецидивов. Однако эта терапия действует благоприятно на общее состояние больного и приводит к временному улучшению легочного процесса. Это дает нам право рекомендовать тканевую терапию как подготовительное мероприятие к последующему радикальному хирургическому вмешательству.

14. Исходы клинического лечения у наблюдавшихся нами 60 больных, получивших курс филатовской тканевой терапии, определились следующим образом:

А. При выписке из клиники:

а) клиническое выздоровление у 8 человек;

б) значительное улучшение у 29 человек;

в) улучшение у 15 человек;

г) без перемен у 1 человека;

- д) ухудшение у 3 человек;
- е) смертельный исход у 4 человек.

Б. При проверке отдаленных результатов лечения: клиническое выздоровление наступило всего у 19 человек; смертельные же исходы отмечены еще в 9 случаях.

Таким образом, суммарный терапевтический эффект различных степеней получен непосредственно при выписке у 52 больных из 60. Рецидивы процесса наблюдались в дальнейшем у 14 больных. Трудоспособность же восстановлена всего у 37 человек (однако двое больных по восстановлению трудоспособности спустя год умерли: одна – от тяжелой уличной травмы, другой – от рецидива болезни). Эффективные исходы тканевой терапии отмечались у наших больных не только в молодом и цветущем, но и в преклонном и старческом возрасте.

15. Тканевая терапия по Филатову является эффективной не только в острых, но и в хронических случаях неспецифических нагноительных заболеваний легких и часто дает хорошие отдаленные результаты, прослеженные нами в отдельных случаях до 6 лет.

**ТКАНЕВАЯ ТЕРАПИЯ.
ПЛАЦЕНТА**

Раздел VII

**ХИРУРГИЯ
И
ТРАВМАТОЛОГИЯ**

Е.И. КАРПОВА

**Хирургическое устранение
врожденных и послеоперационных
дефектов нёба с использованием
аллогенной плацентарной ткани**

14.00.21 – Стоматология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Екатеринбург 1996

Работа выполнена в клинике восстановительной и эстетической хирургии научно-практического объединения «Бонум».

Научный руководитель:

В.А. Виссарионов, член Американской Академии Лицевой Пластической и Реконструктивной Хирургии, доктор медицинских наук, профессор

Научный консультант:

С.И. Блохина, действительный член АМН РФ, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ

Официальные оппоненты:

Л.П. Мальчикова, доктор медицинских наук, профессор

С.В. Дьякова, кандидат медицинских наук, профессор

Ведущее учреждение: Пермская государственная медицинская академия

Защита состоялась в 1996 г. на заседании диссертационного Ученого совета Д.084.10.02 при Уральской государственной медицинской академии МЗ РФ.

Общая характеристика работы

Актуальность темы. Проблема хирургического лечения больных с врожденными расщелинами нёба до настоящего времени не теряет своей актуальности.

Несмотря на многообразие методик операции уранопластики остается достаточно высоким процент послеоперационных дефектов нёба в различных отделах. По данным А. А. Лимберга (1963), Э. Н. Самара (1986), В. И. Заусаева (1969), Л. П. Герасимова (1991), Чоо Кум Дя (1992), они составляют от 13 до 52,3%.

Каждое последующее устранение дефектов нёба оставляет все меньше надежд на успешный результат лечения. Это обусловлено выраженными рубцовыми изменениями, резким снижением уровня микроциркуляции в оперированных тканях и ослаблением активности репаративных процессов. К сожалению, нередко можно встретить больных, подвергавшихся восстановительным операциям в области нёба до 4 и более раз. Поэтому особую значимость приобретает разработка мер биологической защиты оперированных тканей, преимущественно в ранние сроки послеоперационного периода, когда и начинают образовываться дефекты. В этом отношении определенную перспективу представляет использование аллогенной плацентарной ткани, эффективность применения которой в хирургии обусловлена выраженными противовоспалительными, гемостатическими, противомикробными и высокоактивными репаративными свойствами (Н. А. Плотников, 1988; Г. Г. Мингазов, 1989; Р. А. Алабердыев, 1989, P. W. Ward, 1392, и др.).

После уранопластики вследствие вторичного заживления раневой поверхности возникает рубцовая ригидность прилегающих мягких тканей, что обуславливает ограничение потенциальных возможностей развития верхней челюсти и требует более длительного ортодонтического лечения, а порой и хирургического вмешательства в области верхней челюсти.

Нельзя забывать и о том, что операция уранопластика предусматривает создание оптимальных условий для развития артикуляционного аппарата. Наличие дефектов или рубцовой деформации, особенно задних отделов нёба, обуславливает нарушения речевой функции и, как следствие, ограничение социальной активности больного.

Исходя из вышеизложенного, можно считать, что разработка рационального подхода к планированию и технике уранопластики с учетом возраста больного и тяжести деформации представляет собой серьезную медико-социальную проблему.

Целью настоящей работы является разработка и научное обоснование мероприятий по оптимизации хирургического лечения больных с врожденной расщелиной нёба и его дефектами после уранопластики.

Для достижения поставленной цели предусматривается решение следующих задач:

1) изучить причины возникновения послеоперационных дефектов нёба;

2) провести анализ способов пластики нёба и закрытия его послеоперационных дефектов с использованием местных тканей;

3) обосновать применение гетеротопического аллогенного плацентарного трансплантата при хирургической коррекции нёба и проанализировать его перестройку в различные сроки после операции;

4) провести оценку клинической эффективности использования плаценты при пластике нёба;

5) отработать организационные принципы планирования комплексного лечения детей раннего возраста с расщелинами нёба.

Научная новизна исследования

В представленной работе впервые:

- теоретически обосновано рациональное использование аллогенной плацентарной ткани при уранопластике и устранении послеоперационных дефектов нёба;
- разработан способ устранения дефектов нёба с использованием плаценты (положительное решение ВНИИПЭ по заявке № 5066807/14);
- на основании результатов морфологических исследований впервые проанализирована репаративная активность тканей нёба под влиянием плаценты, а также перестройка самого аллогенного трансплантата в различные сроки послеоперационного периода;
- обнаружена персистенция цитотрофобласта плаценты в поверхностном слое регенерирующей ткани, что свидетельствует о его высокой и длительной автономной функциональной активности;
- определены сроки биологической активности аллогенного плацентарного трансплантата;
- изучена сравнительная характеристика изменений микрофлоры полости рта, показателей местного иммунитета после традиционных восстановительных операций на нёбе, а также после использования гетеротопического аллогенного плацентарного трансплантата для закрытия раневых поверхностей нёба.

Практическая ценность работы. Результаты проведенных научных исследований положены в основу разработанного «способа хирургического лечения детей с дефектами нёба».

Использование плаценты в качестве биологической повязки на раневые поверхности нёба позволило сократить сроки лечения больных

с 30 до 20 дней и уменьшить частоту образования рецидива дефектов нёба в 2 раза.

Установлено, что наиболее высокая активность плацентарной ткани по стимуляции процессов регенерации в области нёба проявляется в течение 2 недель консервации, что явилось основанием для использования плаценты в качестве биологической повязки в указанные сроки.

Благодаря эпителизации раневых поверхностей нёбных отростков расщепленных фрагментов нёба после первичной уранопластики с применением плаценты образуется нежная соединительная ткань, визуально мало отличающаяся от обычной слизистой. При этом создаются благоприятные условия профилактики рубцового сужения верхней челюсти и облегчения работы врача-ортодонта по коррекции деформации зубочелюстной системы.

Апробация работы. Материалы диссертации докладывались на заседаниях Ученого совета НПО «Бонум» (1992-1995), были представлены на конференциях: «Реабилитация детей с врожденными пороками развития черепно-лицевой области» (Чита, 1993); «Организация и профилактика в стоматологии» (Екатеринбург, 1992), «Достижения и перспективы челюстно-лицевой хирургии», посвященной 90-летию со дня рождения Ф. М. Хитрова (Москва, 1993), «Семья в системе реабилитационных центров» (Екатеринбург, 1994); «Физкультура и спорт в системе комплексной реабилитации инвалидов» (Екатеринбург, 1994); на семинаре по расщелинам лица и нёба в Монтерее (США, 1995). Апробация диссертации проведена на совместном заседании проблемной комиссии по стоматологии, коллективов клиники восстановительной и эстетической хирургии НПО «Бонум» и кафедр стоматологического профиля УрГМА (1995).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 7 статей, получено положительное решение ВНИИГПЭ по заявке на патент на «Способ устранения дефектов твердого нёба» (5066807/14 от 23.11.93).

Реализация работы: результаты проведенных исследований внедрены в практику восстановительной и эстетической хирургии НПО «Бонум», отделения челюстно-лицевой хирургии, областной клинической больницы г. Владимира, а также использованы при чтении лекций по врожденным порокам развития лица и челюстей на кафедре хирургической стоматологии УрГМА.

Структура и объем работы. Диссертация состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы, содержащего данные 77 отечественных и 70 зарубежных источников.

Работа изложена на 123 страницах машинописного текста, иллюстрирована 7 таблицами и 26 рисунками.

Содержание работы

В соответствии с целью и задачами настоящего исследования в клинике восстановительной и эстетической хирургии НПО «Бонум» проведено хирургическое лечение 280 больных с врожденными и приобретенными дефектами нёба. Большинство из них – дети до 6-летнего возраста (табл. 1). Все больные перед операцией проходили клиническое обследование, включающее общий анализ крови, общий анализ мочи, ЭКГ, а также осмотры специалистами: педиатром, анестезиологом, лор-врачом, ортодонтом, невропатологом. При отсутствии острых воспалительных явлений со стороны кожных покровов, слизистых, а также грубой патологии со стороны внутренних органов больные были оперированы под интубационным наркозом. Определение локализации и размеров дефектов нёба по отношению к средней линии нёба проводили путем осмотра и метрических измерений в соответствии с модифицированной нами классификацией Э. Н. Самара (1982), учитывающей их расположение, величину и форму:

I. По расположению:

- 1) передний отдел нёба
- 2) на границе твердого и мягкого нёба
- 3) в области мягкого нёба и язычка
- 4) в боковых отделах нёба

II. По величине:

- 1) малые (до 1 см)
- 2) средние (от 1 до 2 см)
- 3) большие (свыше 2 см)
- 4) тотальные (дефекты, занимающие твердое и мягкое нёбо)

III. По форме:

- 1) щелевидные
- 2) овальные
- 3) круглые

IV. По количеству:

- 1) единичные
- 2) множественные

Характер изменений микрофлоры полости рта в результате оперативного устранения врожденных и приобретенных дефектов нёба с использованием и без использования плаценты изучали у 29 больных путем определения видового состава аутофлоры полости рта до операции и на 7-е сутки после нее. Исследование микробиологического материала осуществляли общепринятыми методами, предусматривающими выделение кокковой группы, энтеробактерий, грибов рода Кандида, лактобацилл. В эти же сроки у 31 больного определяли концентрацию иммуноглобулинов основных классов в ротоглоточном

секрете методом простой радиальной иммунодиффузии по Mancini et al. (1965) в модификации Н. Е. Санниковой и И. А. Каминской (1929). Для определения уровня JgA применяли α-антисыворотку и сывороточный стандарт, антисыворотку к секреторному компоненту JgA (антиSC) и стандарт 11 JgA (производства Института им. И. И. Мечникова). Уровень лизоцима в ротоглоточном секрете и сыворотке крови оценивали нефелометрическим методом по Ф. В. Бухарину (1974).¹

Таблица 1

Характеристика больных по полу, возрасту и виду дефекта нёба

Врожденная расщелина нёба							Послеоперационный дефект нёба							
Пол	Возраст больного						Ито- го:	Возраст больного						Ито- го:
	1–3 года 83 б-х		3–6 лет 71 б-ной		старше 6 лет 30 б-х			1–3 года 5 б-х		3–6 лет 33 б-х		старше 6 лет 67 б-х		
	без плац.	с плацентой	без плац.	с плацентой	без плац.	с плацентой		без плац.	с плацентой	без плац.	с плацентой	без плац.	с плацентой	
М	22	16	23	20	5	14	100	1	2	8	6	16	21	54
Ж	25	20	16	12	4	7	84	1	1	9	10	12	18	51
Всего	47	36	39	32	9	21	184	2	3	17	16	28	39	105

Основными материалами для гистологических исследований служили: а) человеческая плацента в различные сроки консервации (до 1 мес.), полученная от здоровых рожениц после нормальных физиологических родов; б) собственные ткани реципиента – биоптаты слизистой твердого нёба, взятые непосредственно в начале операции; в) мазки – отпечатки с гранулирующих поверхностей нёба реципиентов на 12–14-е сутки послеоперационного периода после снятия хориальной пластинки плаценты; г) биоптаты гранулирующей поверхности нёба реципиентов на 7–14-е сутки послеоперационного периода после снятия хориальной пластинки, а также биоптаты вновь образова-

¹ Настоящий раздел работы выполнен при консультативной помощи зав. кафедрой педиатрии УрГМА, д.м.н., профессора Н. Е. Санниковой

ной слизистой нёба на 21-е сутки¹. Всего выполнено 725 исследований (табл. 2).

Таблица 2

Количественный состав проведения тестологических исследований (абс. число)

Объект исследования Способ исследования	Мазки-отпечатки с поверхности гранул. ткани на 7–14-е сутки п/операцион. периода (19 б-х)	Биоптат гранулир. ткани реципиента на 7–14-е сутки п/операцион. периода (12 б-х)	Биоптат слизистой твердого нёба перед операцией; исходный материал (6 б-х)	Гистологич. исследование плацент (исходный материал) (8 плац.)	Гистологич. исследование готового трансплантата (от 3–16 суток инкубации) (8 плац.)	Гистологич. исследование отторгнутого трансплантата (16 б-х)	Итого исследований (69 б-х)
1	2	3	4	5	6	7	8
Обзорное гистологическое исследование (число гистопрепаратов)	76	60	12	32		24	236
Гистохимическое гистологическое исследование гликозамингликанов (число гистопрепаратов)	57	144	72.	96	96	24	489
ВСЕГО:	133	204	84	128	128	48	725

Мазки с гранулирующей поверхности операционной раны нёба готовили обычным способом на предметное (стерильное, обезжиренное) стекло путем отпечатка или легкого соскоба и переносили на 4–5 смежных стекол. Мазки для обзорной гистологии окрашивали гематоксилином и эозином стандартным методом. Клеточный со-

¹ Данный раздел работы проведен при консультативной помощи старшего научного сотрудника НИИ ОММ МЗ МП РФ к.м.н. В. Д. Головки

став и белковая субстанция мазка подвергались гистохимическому анализу на гликоген и фосфолипиды по методу Э. Пиро (1962). Гистологические срезы тканей готовились общепринятым стандартным способом – ткань плаценты, трансплантата, биоптат гранулирующей ткани. Биоптат в размере 2 x 3 мм в 2–3 вариантах забирали в центре и на периферии регенерирующей раны нёба из поверхностных и глубоких слоев регенерата. Срезы тканей окрашивали гематоксилином и эозином; для выделения коллагеновых волокон – по Ван Гизону; для выявления эластических волокон – по Вейгерту. Результаты гистохимии ткани плацент, плацентарных трансплантатов и тканей биоптатов из регенерирующих участков раны на 7–17-е сутки послеоперационного периода оценивались по единым схемам (Э. Пиро, 1962; В. Д. Пивенштейн, 1966). Оценка результатов гистохимического анализа производилась по визуальному изучению интенсивности окраски гистопрепарата на микроскопах МВИ-3, МВИ-6, МВИ-8 и на микроскопе сравнения МС-51 при стабильном искусственном освещении с синим фильтром.

Результаты исследований

В соответствии с целью и задачами настоящего исследования проведено хирургическое лечение 289 больных с врожденными и приобретенными дефектами нёба. В первой группе из 184 больных с расщелиной нёба 95 детям была произведена обычная щадящая уранопластика, а 89 – ее сочетание с закрытием раневых поверхностей нёба аллогенным плацентарным трансплантатом. Во 2-й группе из 105 больных с послеоперационными дефектами в 47 случаях они были устранены местными тканями, а в 58 случаях дополнительно на раневые поверхности были уложены участки плаценты.

Детям с врожденной расщелиной нёба проводилась типичная щадящая уранопластика путем выкраивания слизисто-надкостничных лоскутов с помощью разрезов Эрнста – Лангенбека – Львова. Для увеличения их мобильности выделяли сосудисто-нервный пучок на 2/3 длины.

Для сужения глоточного кольца «снимали» мышцы с крючков крыловидных отростков основной кости и перемещали вместе с боковыми отделами глотки к центру. В области линии «А» на носовой слизистой производили Z-пластику. Для удлинения нёба смещали слизисто-надкостничные лоскуты кзади. 89 из 184 больных после завершения основных этапов уранопластики на образовавшуюся раневую поверхность в передне-боковых отделах нёба помещали плацентарный лоскут толщиной до 0,7 см хориальной оболочкой в полость рта и фиксировали его редкими швами к окружающей слизистой.

Детям с послеоперационным дефектом нёба по обе его стороны выкраивали два опрокидывающихся рубцово-измененных слизисто-надкостничных лоскута с тем условием, чтобы они свободно развернулись в полость носа и были тщательно сшиты между собой или с перекрытием друг друга. В 58 случаях из 105 на раневую поверхность твердого нёба и ротированные в полость носа лоскуты помещали и фиксировали редкими швами плацентарную ткань соответственно размерам раневой поверхности хориальной оболочкой в полость рта.

По окончании операции на нёбо укладывали полоски марли с йодоформом под защитную пластинку, которую удаляли через 3–4 суток. После этого плацентарный лоскут был плотно фиксирован к подлежащей поверхности, хориальная оболочка обычного, сероватого цвета. Ее отхождение происходило на 7–12-е сутки, обнаруживался активный рост грануляционной ткани и эпителизация. Полное заживление завершалось через 2–2,5 недели с последующим восстановлением рельефа нёба, практически не отличающегося от нёба здорового ребенка, тогда как без использования плаценты эпителизация раневой поверхности происходила около месяца с образованием более грубого рубца.

Для оценки механизма перестройки тканей плаценты и воспринимающего ложа большое значение имеют морфологические исследования на ранних сроках инкубации трансплантата и участков регенерирующей слизистой нёба.

Во всех случаях прослеживалась адекватная репаративная регенерация слизистой твердого нёба за счет активной пролиферации специализированных фибробластов, продукции эластичных структур и выраженного активного ангиогенеза. Выраженная макрофагальная и лимфоидная инфильтрация не сопровождается некротическими изменениями собственных тканей, а сопряжена с лизисом синцитиального покрова и соединительнотканной основы ворсин, составляющих своеобразный каркас, среди которого регенерирует соединительная ткань. Генерация эластической волокнистой основы формирующейся соединительной ткани и ее основного межуточного вещества обусловлена высоким содержанием в макрофагах, лимфоцитах и молодых фибробластах гликозамингликанов, протеогликанов, гликопротеидов. На гранулирующей поверхности впервые выявлена персистенция плацентарного цитотрофобласта до 14 суток послеоперационного периода. Для обычного же рубцового перерождения соединительнотканной основы слизистой характерна противоположная реакция эпителиального покрова: гипоплазия многослойного плоского эпителия при явлениях дистрофии цитоплазмы и пикноза ядер, слабое развитие капиллярной сети, выраженный

коллагеноз. Клеточный состав изменяется в сторону преобладания неспециализированных фибробластов, а обратное изменение соотношения гликозамингликанов – в сторону подавления продукции гиалуроновой кислоты и гиалуронидаз.

Таким образом, биологический эффект подсадки плаценты обеспечивает адекватное восстановление гистоархитектоники слизистой твердого нёба за счет как тканевой гормонально-ферментативной активности плацентарной ткани, так и секреторной активности персистирующих клеточных структур. В основе гистологических изменений лежат гормонально-ферментативная стимуляция, генерация специализированных фибробластических элементов, формирование специфического химического состава основного вещества регенерирующей соединительной ткани и ее структуры и активация ангиогенеза как важнейшего условия адекватной трофики тканей.

На основании анализа результатов обзорной гистологии плацентарного трансплантата на 3, 6, 10, 12 и 16-е сутки инкубации установлено, что его наиболее высокая функциональная активность проявляется в течение 2 недель консервации, что определяет его пригодность для использования в практику и срок хранения.

Для исследования местного иммунитета производили забор ротоглоточного секрета до и на 7-е сутки после проведения щадящей уранопластики с использованием (16 больных) и без использования (15 больных) аллогенной плацентарной ткани для укрытия раневых поверхностей нёба. Возраст больных колебался от 1,2 до 5 лет.

Было установлено, что уровень SJgA и JgA до операции соответствует возрастной норме. Однако отмечено повышение содержания JgG в ротоглоточном секрете у всех детей до операции в 3,8 раза, а активность лизоцима была в 7 раз ниже нормы, что отражает наличие напряжения в локальном иммунитете полости рта. После проведения оперативного вмешательства в области нёба в группах детей с использованием и без использования плацентарного трансплантата имеются разнонаправленные изменения в локальном иммунном ответе. Так, после уранопластики без использования плацентарного трансплантата наблюдается значительное угнетение локального иммунитета со снижением уровня SJgA, JgA в 2 раза, лизоцима – на 11,6%. Уровень JgG увеличился на 15,6%. После уранопластики с применением плацентарного трансплантата содержание SJgA, JgA и лизоцима сохраняется на дооперационном уровне с тенденцией к увеличению в отдельных случаях, а концентрация JgG увеличилась на 40%. Полученные результаты указывают на нормализацию локального иммунного ответа при операциях на нёбе с использованием плацентарного трансплантата.

При изучении микрофлоры полости рта до оперативных вмешательств на нёбе практически во всех случаях (27 человек) наряду с *Str. viridans*, *S. aureus* определяются представители гр. Грам «-» палочки, которые являются основными возбудителями раневой инфекции в полости рта. В послеоперационном периоде на 7-е сутки без использования плаценты наблюдается усугубление дисбактериоза. Так, во всех случаях диагностировано исчезновение одного из индикаторных видов *Str. viridans*, оказывающего антагонистическое действие на патогенные и условно-патогенные микроорганизмы, и увеличение числа колоний: *S. aureus*, *Enterococcus*, гр. *Candida*. В случаях использования плацентарного трансплантата для закрытия раневых поверхностей нёба у всех пациентов, имевших *Str. viridans* в те же сроки наблюдений послеоперационного периода выявлено сохранение этого вида. В двух случаях *Str. viridans* обнаружен у детей, не имевших его до операции. Кроме того, прослеживается тенденция к исчезновению Гр (-) флоры в послеоперационном периоде у пациентов, которым применялась плацентарная ткань на раневые поверхности нёба. Эти данные позволяют предположить о тенденции к нормализации видового состава микрофлоры полости рта. На это указывает и клинический анализ результатов проведенных операций уранопластики и устранения послеоперационных дефектов нёба в хирургическом отделении НПО «Бонум» (рис. 1, 2). Нами установлено, что у 12 из 95 больных после уранопластики образовались дефекты нёба (12,6%), рецидив после устранения послеоперационных дефектов нёба возник в 9 из 45 случаев (20,0%). При подобной же операции, но с использованием плацентарной ткани они возникли только у 6 из 89 пациентов (6,7%) после уранопластики и у 7 из 55 случаев (12,7%) после устранения дефектов нёба, т.е. частота образования дефектов снизилась в 2 раза. Время эпителизации раневых поверхностей сократилось с 4 до 2,5–3 недель. Более того, создаются предпосылки для уменьшения рубцовой деформации нёба за счет образования в области раневых поверхностей ткани, близкой по структуре к слизистой нёба. Улучшаются условия для заживления в послеоперационном периоде, т.к. происходит активация местного иммунитета и повышение резистентности организма за счет нормализации состава микрофлоры полости рта.

На основании полученных данных мы считаем целесообразным использование аллогенной плацентарной ткани при уранопластике и закрытии послеоперационных дефектов нёба, особенно у больных старших возрастных групп.

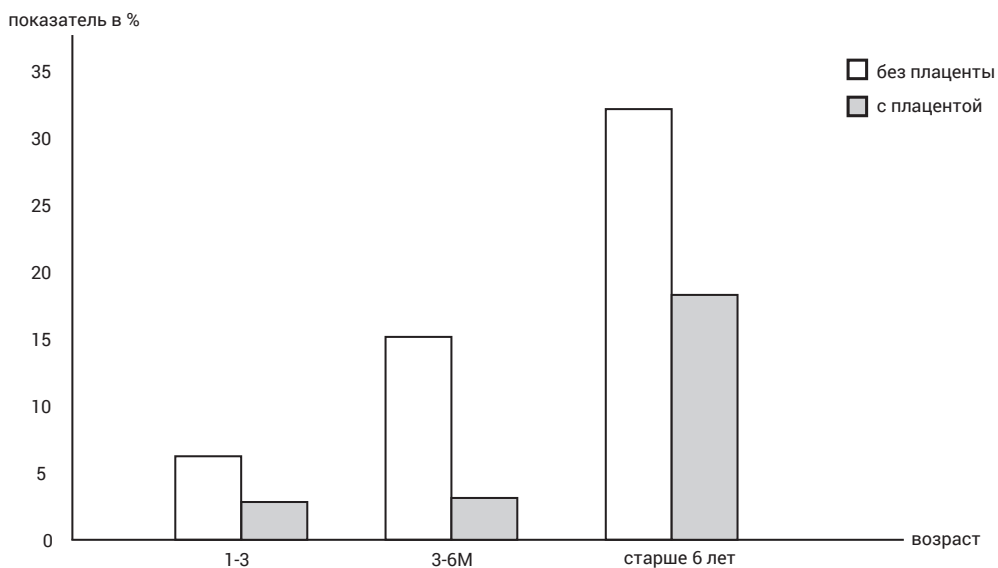


Рис. 1. Показатели образования дефектов нёба после уранопластики с использованием и без использования аллогенной плацентарной ткани

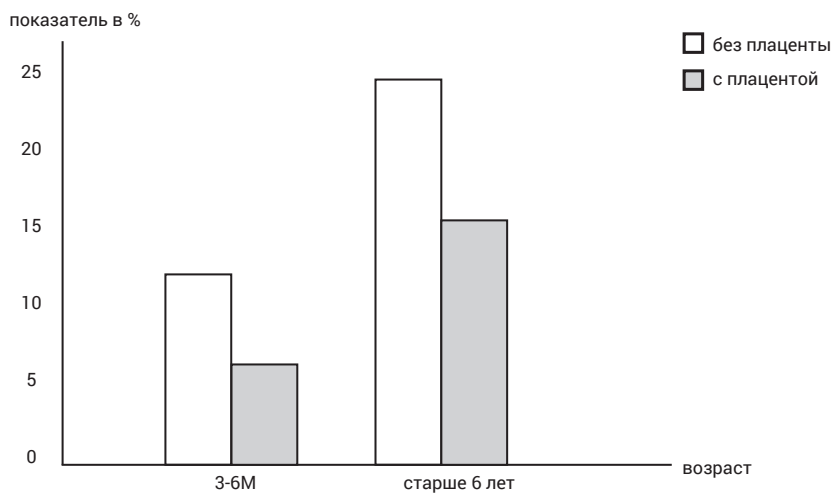


Рис. 2. Показатели образования дефектов нёба после их устранения с использованием аллогенной плацентарной ткани и без нее

Выводы

1. На основании данных литературы и собственного анализа историй болезни 105 больных установлено, что частота возникновения послеоперационных дефектов нёба зависит от выраженности дегенеративных изменений в тканях по краям расщелины, что, в свою очередь, определяется наличием в них вялотекущего хронического воспалительного процесса, особенно у детей старших возрастных групп.

2. В результате устранения послеоперационных дефектов нёба перемещением прилежащих слизисто-надкостничных лоскутов рецидивы заболевания составляют до 40% случаев из-за рубцовой ригидности и нарушения в них микроциркуляции, что сопровождается их энергетическим дефицитом и требует внесения в зону сниженной регенерации биологически активных веществ или тканей, к числу которых относится плацента.

3. В ткани плацентарного трансплантата в условиях инкубации до 10–14 суток наблюдается гистологически неизменная структура.

В его компонентах сохраняется основной состав и соотношение гликозамингликанов и гликопротеидов, что позволяет использовать его в виде биологической повязки в область нёба в течение 2 недель с момента заготовки.

4. В основе репаративной регенерации тканей нёба при использовании аллогенного плацентарного трансплантата прослеживается пролиферация специализированных фибробластов, продукция эластических и тонких коллагеновых волокон и выраженный активный ангиогенез при явлениях общей сосудистой гиперемии. Важным звеном восстановительного процесса является формирование «сосочковой» архитектоники соединительнотканной основы слизистой твердого нёба и этим отличающейся от ее рубцовой трансформации.

5. В результате использования аллогенного плацентарного трансплантата при устранении врожденных и послеоперационных дефектов нёба частота их рецидивов уменьшалась в 2 раза. Отмечается тенденция к нормализации показателей местного иммунитета и видового состава микрофлоры полости рта.

6. Благодаря использованию плаценты при реконструктивных операциях в области нёба формируется структура слизистой с минимальными рубцовыми изменениями, что может явиться мерой профилактики деформаций костного скелета средней зоны лица, особенно у детей старших возрастных групп с широкой расщелиной нёба или при сочетании расщелины с уже имеющимся сужением верхней челюсти.

7. Отработана и внедрена в практику специализированного центра система предоперационной подготовки и лечения больных с врожденными и послеоперационными дефектами нёба, позволяющая осуще-

ствить комплекс общих и местных мероприятий, направленных на сокращение сроков их медицинской и социальной реабилитации.

Практические рекомендации

Больные с расщелиной нёба имеют сопутствующую общесоматическую патологию в виде дисбактериоза кишечника, функциональных нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта, анемии смешанного генеза, что необходимо учитывать при подготовке к уранопластике.

Целесообразно использование аллогенного плацентарного трансплантата при первичных и реконструктивных операциях в области нёба, особенно у детей старших возрастных групп с широкой расщелиной и неоднократно оперированными дефектами. Плацентарная ткань должна быть уложена хориальной оболочкой в полость рта, а ее размеры соответствуют величине раневых поверхностей, образовавшихся после перемещения слизисто-надкостничных лоскутов (при уранопластике) или ротированных и сшитых друг с другом лоскутов рубцово-измененных тканей по краям дефекта нёба.

Необходимо учитывать, что наиболее выраженная биологическая активность плаценты при условии консервации в физиологическом растворе с антибиотиком сохраняется не более двух недель. Особое внимание следует уделять выяснению наличия лекарственной аллергии на антибиотик, примененный для ее консервации.

Для улучшения условий репарации в оперированных тканях нёба целесообразно проведение ЛФК, комплекса физиотерапевтических мероприятий начиная с 2-х суток после операции.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. К вопросу о планировании уранопластики при врожденных расщелинах верхней губы и нёба. // Тезисы докладов научно-практ. конф., посвященной 90-летию со дня рождения Хитрова Л.В. – М., 1993. – С.56–58 (соавт.: Леонов А. Г., Эйрих Е. А.).

2. Профилактика послеоперационных рубцовых деформаций верхней губы и нёба.// Материалы научно-практ. конф., посвященной 10-летию кафедры детской стоматологии. – Уфа, 1993. – С.58–64 (соавт.: Виссарионов В. А., Леонов А. Г.).

3. Профилактика возникновения дефектов нёба после уранопластики.// Актуальные вопросы реабилитации детей с врожденными поро-

ками развития черепно-лицевой области: тезисы конференции. – Чита, 1993. – 65 с. (соавт. Виссарионов В. А.).

4. Влияние плацентарного аллотрансплантата на течение репаративных процессов после устранения дефектов нёба.// Вопросы организации и экономики в стоматологии: материалы конференции. – Екатеринбург, – 1994. – С.109–112 (соавт.: Головки В. Д., Виссарионов В. А.).

5. К вопросу о причинах образования послеоперационных дефектов нёба.// «Семья-94» в системе реабилитационных центров»: тезисы межрегиональной конференции. – Екатеринбург: БОНУМ, 1994. – С. 80–82 (соавт. Виссарионов В. А.).

6. Перспектива использования аллогенной плацентарной ткани при уранопластике.// Материалы съезда Стоматологической ассоциации. – Волгоград, 1994. – С.164–166 (соавт.: Виссарионов В. А., Головки В. Д.).

7. Оценка эффективности операции уранопластики с использованием плацентарной ткани.// Материалы конференции молодых ученых. – Екатеринбург, 1994. – С.78–81 (соавт. Санникова Н. Е., Виссарионов В. А.).

Заявка на изобретение

Получено положительное решение ВНИИГПЭ по заявке на патент на «Способ устранения дефектов твердого нёба» (5066807/14 от 23.11.93).

М. ДЖАХАНГИРОВ

**Профилактика
бронхиального свища
путем пластики культи бронха
консервированной плацентой**
(Экспериментально-клиническое исследование)

14.00.27 – Хирургия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Самарканд 1973

Работа выполнена на кафедре оперативной хирургии и топографической анатомии Андижанского государственного медицинского института им. М.И. Калинина и на базе хирургического отделения Андижанского противотуберкулезного диспансера.

Научные руководители:

И.Ю. Ибадов, доктор медицинских наук, профессор
М.И. Колпакчи, кандидат медицинских наук

Консультант по морфологической части:

Р.И. Данилова, заслуженный деятель науки УзССР, доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Ф.М. Голуб, доктор медицинских наук, профессор
О.М. Азизова, кандидат медицинских наук, доцент

Научное учреждение, давшее отзыв о работе: Центральный институт туберкулеза АМН СССР

Защита диссертации состоялась в 1973 г. на заседании Ученого совета Самаркандского государственного медицинского института им. И.П. Павлова

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке института по адресу: г. Самарканд, ул. Житомирская, д. 6.

Несмотря на большие успехи хирургии легких, изучение вопросов лечения и профилактики осложнений в послеоперационном периоде продолжают оставаться весьма актуальными.

Грозными послеоперационными осложнениями резекции легких являются острая недостаточность культи бронха, бронхиальный свищ, эмпиема плевры и др.

Как известно, количество осложнений после операции на легких колеблется в широких пределах: 23,8% (Н.М. Амосов, 1959); 27,5% (М.Л. Шулутко, Б.Д. Зислин, 1960); 20,7% (М.И. Перельман, 1962); 46,0% (1956); 23,0% (1957).

Общая смертность после радикальных операций на легких составляет: 12,6% (К.К. Березовский с соавт., 1956); 7,8% (Л.К. Богуш, 1960); 8,3% (И.С. Колесников, 1960); 7,4% (1960).

В наступлении летального исхода среди множества причин определенное место занимают послеоперационные культевые осложнения.

По данным советских и зарубежных авторов, бронхиальные свищи составляют от 6 до 50% послеоперационных осложнений (А.Н. Бакулев, Б.В. Петровский, Л.К. Богуш, В.И. Стручков, И.С. Колесников, Ф.Г. Углов, Н.И. Герасименко, Ю.А. Муромский).

Бронхиальные свищи наблюдались в 14,7% (Ф.Г. Углов, 1961); от 24,3 до 16,6% (Л.Е. Ребане, 1964); 3–40% (Ю.В. Левин, 1965); 16,2% (Г.Г. Горovenko и Г.И. Розенберг, 1966); 13–21,3% (А.А. Глассон, 1968).

Методы перевязки корня легкого целиком, турникет, парциальная перевязка корня (Брунн, Шенстон, Б.Э. Линберг, А.Н. Бакулев, С.И. Спасокукоцкий, Б.К. Осипов, А.Т. Лидский) в настоящее время имеют исторический интерес.

После опубликования работы Ф.Р. Киевского «К учению о резекции легких» (1905) предложены различные швы и их модификации; инвагинационные, пластические способы обработки культи бронха (Тигель, Мауер, И.М. Фаерман, А.В. Мельников, Б.Э. Линберг, Ф.Г. Углов, А.И. Бакулев, А.В. Герасимова, А.В. Вишневский, И.С. Колесников, Н.М. Амосов, В.И. Стручков, Ю.М. Герусов, И.О. Буржанадзе, Л.К. Богуш, А.Н. Абиссов и др.).

С 1955 года получил широкое распространение танталовый шов, накладываемый при помощи сшивающих аппаратов УКЛ, УКБ, созданных группой ученых и инженеров НИИЭХАиА.

Механический шов выгодно отличается простотой выполнения, герметичностью: тантал не вызывает резкой реакции сшиваемых тканей, уменьшен риск инфицирования плевральной полости. Изучение аппаратного шва выявило и некоторые отрицательные стороны метода, которые заключаются в том, что танталовые скрепки прошивают всю стенку бронха или весь корень, раздавливают прошиваемые ткани. Ап-

параты несколько громоздки и не всегда применимы, особенно в онкологической практике и в случаях инфильтрации корня легкого. Таким образом, механический шов не устранил множества других причин образования бронхиальных свищей.

С целью устранения осложнений со стороны культи бронха предложены пластические методы закрытия бронхиальной культи разными тканями.

В качестве пластического материала использовались: свободный лоскут фасции (Е. С. Лушников, 1951), перикард (Ф. Г. Углов, 1952, В. И. Стручков, 1955, Ф. П. Фукс, 1955), свободный лоскут плевры (М. С. Григорьев, 1955), медиастинальная плевра, оставшаяся доля или перикард (В. И. Стручков, 1955), межреберная мышца на ножке (П. П. Березовский, 1958), лоскут диафрагмы (Т. А. Суворова, 1958), околоаортальная и медиастенальная клетчатка (Б. А. Королев, В. И. Кукош, 1960), клеммы из хряща (П. Х. Гайдук, 1960), клеммы из вываренной кости крупного рогатого скота (Л. К. Богуш и Г. М. Кагаловский, 1961), свежие или консервированные стенки сосудов (Ф. Ф. Амиров, 1961), сухомороженные артериальные гомотрансплантаты (И. Е. Дмитриева, А. П. Майсюк, 1961), лоскут медиастенальной плевры с внутригрудной фасцией (Б. Е. Петерсон, Х. А. Абисатов, 1964), свободный мышечный лоскут (Г. Я. Гладков, 1964), консервированная фасция и перикард (П. П. Коваленко, П. М. Скляр, 1966), бронхо-перикардальная фасция (В. И. Стручков и Л. М. Недвецкая, 1967), стенка пищевода (1955). Предложены и синтетические материалы: полиметилметакрилат (П. Х. Гайдук, 1957), поливинилалкоголь (Т. М. Карцев, 1958), капрон (Г. К. Ткаченко, 1964), тефлон (Б. Ш. Зильберштейн, 1971) и др.

Вопросы пересадки и консервирования тканей явились темой трех всесоюзных конференций (Ереван, 1963; Одесса, 1964; Москва, 1971) и международного симпозиума (ГДР, 1959).

Как известно, многие ткани, будучи мертвыми при пересаживании, оказывают определенное воздействие на организм, усиливая защитные силы, ускоряя репаративные процессы.

Р. Биллингем (1956) пишет, что для восстановительной хирургии жизнеспособность не является главным свойством, необходимым для всех тканей. Главная роль трансплантата сводится к созданию каркас-основы, которая служила бы проводником и стимулятором естественной регенерации. Среди множества тканей исследователи давно обратили внимание на плацентарную ткань.

Кусочки плацентарной ткани использовались для закрытия дефектов полых органов (В. В. Третьяков, 1941), И. М. Буйко, 1948 и др.

В доступной нам литературе мы нашли единственную работу Ф. Х. Кутушева (1955), посвященную пластике культи бронха при по-

мощи консервированных плацентарных оболочек. В качестве консерванта автором использован 0,25% спиртовой раствор бриллиантовой зелени, в котором ткань выдерживалась в течении 11 суток. Затем плацентарная оболочка была использована для пластики культи бронха у 25 больных после удаления легкого. Бронхиальный свищ наблюдался в четырех случаях. По экспериментальным данным (12 кроликов) Ф.Х. Кутушева, С.А. Гаджиева (1955), рассасывание плацентарных оболочек происходило равномерно и заканчивалось к 10-му месяцу. Однако Б.К. Корабельник (1946), применявший толщу плаценты для лечения ран, отмечает, что плацента по своему биологическому значению не может быть равноценна другой, человеческой или животной ткани, которые в организме выполняют гораздо более скромные функции, и толща плацентарной ткани должна дать больший лечебный эффект, чем оболочки.

П.М. Буйко (1948) для лечения пузырно-влагалищных свищей также использовал кусочки с ворсинчатой части плаценты.

Учитывая вышеуказанное, мы в своей работе использовали толщу плацентарной ткани, очищенную от оболочек и пуповины. Задачей нашей работы являлось:

1. Определить оптимальные условия консервации и сроки хранения плаценты.

2. Проследить за процессом заживления культи бронха при ручной обработке, без плевризации.

3. Изучить процесс заживления бронха при различных вариантах применения консервированной плаценты.

4. Выработать рациональную методику применения консервированной плаценты при ручной и механической обработках культи бронха.

5. На основании экспериментальных данных выработать рекомендации для клиники, обосновать применение консервированной плаценты для профилактики бронхиальных свищей после пульмонэктомий, лобэктомий и комбинированных резекций легких у больных туберкулезом и рядом неспецифических заболеваний.

Для разрешения поставленных задач мы проводили пульмон- и лобэктомии на 85 собаках. Положительные результаты экспериментальных исследований позволили нам успешно применить консервированную плаценту в клинике у 92 больных.

Заготовка и консервация плаценты

Заготовку плаценты мы производили от здоровых рожениц с отрицательными серореакциями на сифилис, с нормально протекавшим предродовым периодом. Плацента принималась в стерильный таз. Удалялась амниотическая оболочка, пуповина, срезалось 2/3 высоты хориального слоя. Затем ткань тщательно промывалась в 0,25% растворе нашатырного спирта и на 5–10 минут помещалась в раствор сулемы 1:10000, повторно прополаскивалась в растворе нашатырного спирта. Таким образом, заготавливалась наиболее ценная часть – толща плаценты, освобожденная от оболочек и пуповины.

В дальнейшем плаценту разрезали на небольшие кусочки, повторно прополаскивали в растворе нашатырного спирта, высушивали салфетками и помещали в сосуды объемом 50–60 см³, заливали консервантом. Сосуды герметично закрывались при помощи липкого пластыря и жидкого парафина.

В качестве консерванта мы пользовались следующей прописью:

Спирт 96° – 20,0

Глицерин – 30,0

Фурациллин – 1:5000–200,0

Пенициллин – 600 000 ME

Стрептомицин – 1,0

Консервированная ткань хранилась в холодильнике при температуре +7°–8° по Цельсию до использования.

Проводился обязательный бактериологический контроль, и только после 3-кратного отрицательного результата ткань допускалась к использованию.

По описанной методике заготовлено и законсервировано более 200 кусочков плаценты, и только одну партию заготовленной ткани (10 кусочков) пришлось уничтожить из-за инфицированности. Была высеяна стафилококковая флора.

Загрязнение, инфицирование плаценты возможны на любом этапе заготовки и консервации, поэтому строгое соблюдение правил асептики и антисептики являлось неременным условием успешной заготовки. По нашим данным, оптимальные сроки хранения исчислялись 1–2 месяцами. За указанный срок хранения кусочки имели удовлетворительный внешний вид, сохраняли эластичность.

Перед использованием ткань прополаскивалась в физиологическом растворе или 0,25% растворе новокаина, припудривалась порошком антибиотиков.

Гистологические исследования кусочков консервированной плаценты, проведенные через значительные сроки (10 месяцев) хранения, показали, что структура ткани сохранилась, внешних признаков разложения не отмечалось.

На наш взгляд, разработанная нами методика заготовки и консервации плаценты является надежной. Следует отметить, что в начальных стадиях работы для консервации плаценты мы пользовались 1–2% раствором хлорамина (8 опытов консервации), 2% раствором формалина (7), консервирующей жидкостью ЛИПК 31-Е (19). Наш небольшой опыт по использованию указанных жидкостей не дает возможности оценить их пригодность в качестве консерванта для плаценты, однако (в 4 случаях из 19, при хранении в ЛИПК 31-Е; в 2 случаях при использовании хлорамина) в некоторых случаях отмечалось помутнение консерванта, наблюдались признаки разложения ткани. В формалине ткань уплотнялась, становилась менее эластичной. Состав ЛИПК 31-Е сложен. Следует учитывать, что инфицирование плаценты реально на любом этапе заготовки и консервации. Поэтому оценка консерванта представляется затруднительной.

Экспериментальная часть

Материал и методика

Консервированная плацентарная ткань использована для пластики культи бронха при экспериментальных пульмон- и лобэктомиях (85). Из них пульмонэктомий – 13, лобэктомий – 72. В зависимости от варианта применения плаценты экспериментальный материал разбит на 6 серий. I–II серии предприняты с целью выявления пластических свойств консервированной плаценты путем создания неблагоприятных условий для заживления культи бронха. В III–IV сериях консервированная плацента применялась с целью пластики культи, герметично ушитого бронха, причем для ушивания применялся шелк (III) и тантал (IV). V–VI серии являлись контрольными.

Перед операцией животному подкожно вводился 5% раствор морфина из расчета 0,2–0,3 мг на 1 кг веса и 1 мл 0,1% атропина. Внутривенно медленно вводился 10% свежеприготовленный раствор гексена до исчезновения корнеальных рефлексов. После вскрытия плевральной полости дыхание животного поддерживалось аппаратом РПА-I. Животные забивались в сроки от 5 суток до 6 месяцев. Изучалось состояние культи, ее герметичность, путем повышения давления в трахеобронхиальном дереве, производилось фотографирование макропрепарата, посмертная бронхография. Культи бронха помещалась в 10% нейтральный формалин и после заключения в целлоидин производились срезы. Микропрепараты окрашивались гематоксилин-эозином и по Ван Гизону.

Распределение экспериментального материала по сериям и объему резекции представлено в таблице 1.

Таблица 1

Серии	Пулumonэктомия		Верхняя лобэктомия		Нижняя лобэктомия		Всего
	слева	справа	слева	справа	слева	справа	
I	-	1	-	14	1	-	16
II	-	-	-	3	-	-	3
III	-	1	-	14	-	2	17
IV	3	2	-	11	1	-	17
V	1	-	-	13	1	1	16
VI	4	1	-	9	-	2	16

Методика опытов и их результаты (по сериям)

I серия (16 собак). В данной серии опытов с целью выяснения пригодности и пластичности плацентарной ткани при закрывании культи бронха создавались неблагоприятные условия для заживления (грубое оперирование, травматизация перибронхиальной ткани, использование трехгранных игл и т.д.). Сосуды перевязывались отдельно. На бронх накладывались шелковые швы, на них хориальной поверхностью к просвету укладывалась полоска плаценты, и уже над ней швы затягивались. Описанный метод оперирования вел к неполному смыканию краев пересеченного бронха. Вследствие расположения кусочка плаценты между краем бронха и узлами швов соприкосновение плацентарной ткани со слизистой оболочкой повышало возможность инфицирования области культи. Выполнена 1 пулumonэктомия и 15 лобэктомий. Из 16 животных I серии опытов, несмотря на крайне неблагоприятные условия для заживления культи бронха, в сроки от 10 до 35 дней погибло лишь 6 собак в связи с культевыми осложнениями. Макроскопически через 5–10 дней в неосложненных случаях корень доли или легкого сливался с окружающими тканями. К 30-му и в последующие дни область культи бронха имела форму звездчатого рубца, отмечалось наличие спаек по ходу операционного разреза. В неосложненных случаях наблюдалось плотное спаяние плацентарной ткани с культей бронха. Гистоморфологическое изучение срезов показало, что к 5-му дню имелась выраженная лимфоидно-лейкоцитарная инфильтрация ткани плаценты, к 10-му дню почти вся плацентарная ткань была инфильтрирована лимфоидно-гистиоцитарными элементами. К одному месячному сроку плацента замещалась волокнистой тканью, и к 3 месяцам в области культи отмечалось разрастание грубо-волокнистой интенсивно-функсинофильной соединительной ткани.

К 4–6 месяцам наблюдения в области культи отмечалось наличие фиброзной ткани с участками жировой клетчатки и замещение хрящевых элементов бронха фиброзной тканью.

II серия. Данная серия эксперимента (3 собаки) также предпринята с целью выяснения пластических свойств плаценты, особенно в условиях некротического процесса и инфицированности культи бронха. У всех собак удалены верхние доли легких справа.

После выделения бронха его слизистая оболочка смазывалась 30% раствором трихлоруксусной кислоты (некроз), затем в просвет бронха внедрялся кусочек плаценты, свернутый в виде «сигареты» хорионом в сторону слизистой оболочки бронха. Кусочек плаценты в просвете бронха фиксировался круговой кетгутовой лигатурой, проведенной поверх адвентиции бронха. Поверх обработанной таким образом культи накладывалась другая полоска плацентарной ткани, которая фиксировалась к окружающей бронх клетчатке.

Послеоперационный период II серии опытов протекал тяжело. 2 подопытные собаки погибли на 10-й день, одно животное – на 5-й день. Во всех случаях при вскрытии наблюдалось острое нарушение герметичности культи бронха, обнаруживался воздух в плевральной полости. Область культи была покрыта фибринозно-гнойным налетом. Перибронхиально наложенный кусочек плаценты был плотно припаян к краям бронха, однако в центральных участках имел вид истонченной пленки. Выпота в плевральной полости не обнаружено. Гистологически во II серии опытов на 5–10-й дни выявились острая воспалительная реакция, выраженный отек подслизистого слоя, лейкоцитарная инфильтрация. Строение плаценты было нечетким, она находилась в стадии рассасывания, частично отмечался ее некроз. В области адвентиции бронха местами отмечалась зрелая и молодая соединительная ткань. В наблюдениях данной серии острые нарушения циркуляции крови и лимфы в культе бронха вследствие наложения круговой лигатуры, наличие инфекции, для которой внедренный в просвет бронха кусочек плаценты являлся своеобразным проводником, не привели к острой дегерметизации культи в первые же сутки после операции, что, по нашему мнению, связано с процессом склеивания между плацентой и окружающими тканями. Несмотря на значительное количество осложнений, результаты I–II серии опытов свидетельствуют о выраженных пластических свойствах консервированной плаценты.

III серия (17 собак). Бронх герметично ушивался шелком, операцию производили без травматизации перибронхиальной ткани, культя бронха и линия ручного шва прикрывались полоской плацентарной ткани, которая фиксировалась несколькими швами к перибронхиальной клетчатке. Пульмонэктомия выполнена в 1 случае, лобэкто-

мии – в 16. Из 17 собак у 2 наблюдались осложнения, не связанные с культей бронха (у одной – нагноение раны, у другой причина гибели не выявлена).

Плевральная полость во всех случаях была чистой, область культи, прикрытая плацентой, была блестящей на вид, сливалась с окружающими тканями. Гистоморфологическое исследование препаратов III серии показано, что на 5–10-й дни, прилежащие к бронху участки последа инфильтрированы лимфоидными элементами с примесью лейкоцитов, в адвентиции бронха грануляционная ткань состоит из лимфо-гистиоцитарных элементов и большого числа сосудов капиллярного типа. К 20-му дню плацента рассасывалась, на ее месте отмечались инфильтраты с примесью лейкоцитов, появлялась волокнистая соединительная ткань, интимно спаенная с адвентицией бронха.

К месячному сроку плацентарная ткань не выявлялась, она полностью замещена соединительной тканью с очагами лимфоидно-гистиоцитарных инфильтратов вокруг сосудов.

Ко второму месяцу на месте операции отмечалась грубоволокнистая соединительная ткань. В последующие сроки (3-4-6 месяцев) грубоволокнистая соединительная ткань не претерпевала особых изменений, среди рубцовой ткани появлялись очаги жировой клетчатки.

IV серия (17 собак). Корень легкого или доли прошивался аппаратом УКЛ-60, линия шва прикрывалась кусочком консервированной плацентарной ткани; пульмонэктомий – 5, лобэктомий – 12. Гибели животных, связанной с негерметичностью культи бронха, не наблюдалось.

При гистоморфологическом исследовании на 5-й день отмечают деструкция и отек слизистой бронха, отек и очаговые лейко-лимфоцитарные инфильтраты в подслизистом слое. Мышечные пучки фрагментированы, хрящевые бляшки тонки, атрофичны. Ближе к адвентиции, в плацентарной ткани – участки кровоизлияния.

На 10–20-й дни при исследовании бронхиальной культи погибших животных обнаружены небольшие участки некроза культи бронха с лейкоцитарной инфильтрацией и участками кровоизлияний.

К месячному сроку плацентарная ткань замещена рыхлой соединительной тканью, богатой клетками.

К 20–30-м дням вокруг культи на месте плацентарной ткани наблюдается разрастание зрелой волокнистой соединительной ткани.

Через 3–4 месяца в области культи воспалительных явлений нет. К 4-му месяцу мелкие хрящевые бляшки замещены соединительной тканью.

V серия (16 собак) являлась контрольной группой. Было выполнено 15 лобэктомий и 1 пульмонэктомия слева. В этой серии сосуды доли или легкого перевязывались отдельно, на культю бронха накла-

дывались тонкие шелковые швы кишечными иглами. Плевризация не производилась. Область культи обрабатывалась порошком антибиотиков.

В ближайшем послеоперационном периоде 3 животных погибло от острой недостаточности швов культи бронха. У 2 животных, погибших на 40-й и 45-й дни, были обнаружены свищи долевого бронха.

При гистологическом исследовании кусочков культи бронха, в случаях гибели животных, отмечались явления гнойно-фибринозного воспаления, разволокнение шовного материала, лейкоцитарная инфильтрация всей стенки бронха, очаговый некроз ткани.

На 10–20-й дни при отсутствии плевро-легочных осложнений микроскопически отмечалась лимфоидно-лейкоцитарная инфильтрация с преобладанием лейкоцитов вокруг шелковых швов. Через 30 дней покровный эпителий слизистой бронха набухший слущен, подслизистый слой отечен, хрящевые блешки деформированы. К 2-месячному сроку наблюдалась атрофия слизистой, в подслизистом слое бронха местами имелись небольшие очаговые лимфоидно-клеточные инфильтраты. Наряду с этим отмечалось разрастание соединительной ткани, особенно вокруг шелковых лигатур.

К 4–6 месяцам в стенке бронха и прилежащей ткани воспалительных инфильтратов нет. Эпителий бронха набухший, слизистая утолщена. Культи окружена соединительной тканью. Как показали наблюдения данной серии опыта, метод ушивания бронха шелком не является лучшим. Герметичность культи бронха при ушивании шелком особенно без плевризации наименее гарантирована.

VI серия (16 собак) также являлась контрольной группой. В этой группе выполнено 5 пульмонэктомий и 11 лобэктомий при помощи УКЛ-60. Плевризация культи бронха не производилась. Из 16 животных 5 погибло: 3 собаки – после пневмонэктомии и 2 – после лобэктомии.

В 3 случаях после пневмонэктомии смерть наступила на 4-14-41-й дни от острой недостаточности культи бронха. В 2 случаях смерть животных связана с кровотечением, причем в одном из них кровотечение сопровождалось недостаточностью культи бронха.

Таким образом, из 5 погибших животных у 4 причиной гибели послужили осложнения со стороны культи бронха.

При изучении гистологических срезов культи бронха на 5-й день после операции стенки бронха и прилежащие ткани инфильтрированы лимфоидными клетками и лейкоцитами. Коллагеновые волокна адвентиции набухшие, имелись участки кровоизлияний, сосуды расширены, полнокровны, эндотелий местами слущен.

На 10–20-й дни в стенке бронха отмечался отек подслизистого слоя, лимфоидно-гистиоцитарные инфильтраты вокруг сосудов.

Через 3 месяца после операции в области культи бронха наблюдалась соединительная ткань с периваскулярными лимфоидно-гистиоцитарными инфильтратами. К 4–6 месяцам развивается плотная соединительная ткань.

Сравнительный анализ экспериментального материала позволяет считать, что методика применения консервированной плаценты по принципу III и IV серии, когда кусочком плаценты прикрывается герметично ушитый бронх и линия швов, заслуживает внимания. Отсутствие осложнений со стороны культи бронха в этих сериях (III, IV) можно поставить в определенную связь с применением плаценты как пластического материала. Плацента, спаиваясь с окружающей клетчаткой и адвентицией бронха, в ближайшие сутки способствует разобщению культи с плевральной полостью.

Клинические наблюдения

Консервированная плацента была применена для пластического закрытия культи легкого или его долей в 95 операциях у 92 больных.

Наблюдения за больными проводились от 1,5 до 4 лет. Все больные подвергались обычному клинико-лабораторному и рентгенологическому обследованию. Применялись обзорная боковая рентгенография, томография и бронхография. Изучалось состояние сердечно-сосудистой системы (ЭКГ), функциональное состояние легких (жел., мод), печени (проба Квика – Пытеля), почек (проба Зимницкого, мочевины крови).

Распределение больных по возрасту и полу приведено в таблице 2.

Таблица 2

Распределение больных по возрасту и полу

Возраст	Всего	Пол	
		мужской	женский
14 лет	14	3	11
15–20	28	14	14
21–30	28	12	16
31–40	13	5	8
41–50 и выше	9	9	-
ВСЕГО:	92	43	49

По поводу туберкулеза легких оперировано 67 больных, по поводу неспецифических заболеваний легких – 25.

Среди туберкулезных поражений преобладали фиброзно-кавернозные и кавернозные формы туберкулеза у 58 больных, инфильтративно-пневмонический процесс с распадом у 5 и осложненный первичный комплекс (ателектаз, цирроз) у 4 больных.

Всего произведено пневмонэктомий – 22, лобэктомий – 56, комбинированных резекций – 17.

По поводу множественных и одиночных кист оперировано 10 больных: бронхоэктазий – 5, хронических пневмоний – 6, абсцессов легкого – 4.

Из 92 оперированных больных двусторонние резекции применены у 7, плацента с целью пластики на второй стороне применена у 3 больных. Из 22 пульмонэктомий у 6 больных произведена плевропульмонэктомия, у 9 одномоментно удалялись пораженные лимфоузлы (паракаваальные, парааортальные, бронхиальные). Большинство комбинированных резекций сочеталось с удалением верхней доли VI сегмента. При неспецифических процессах (5 случаев) удаление нижней доли сочеталось с удалением V сегмента (2 случая), язычкового сегмента (2) и II сегмента (1). У 2 больных выполнены билобэктомии с удалением VI сегмента. Среди лобэктомий преобладали верхние (42), удаление средней доли произведено у 9, удаление нижней доли – у 5 больных. У 5 больных удаление доли сочеталось с плевроэктомией или декортикацией, у 4 – с удалением бронхо-пульмональных лимфоузлов.

Под наркозной трахеобронхоскопией выявлены следующие поражения бронхов: инфильтративный туберкулез у 4, катаральный специфический эндобронхит у 3, неспецифический у 2 больных и рубцовые стенозы верхне-долевых бронхов у 3 больных. Больным с активными специфическими и неспецифическими поражениями бронхов проводилось местное лечение вдыханием аэрозолей (туберкулостатические препараты, витамины, протеолитические ферменты). Предоперационная подготовка заключалась в комбинированной антибактериальной терапии (препараты I или II ряда), на фоне общеукрепляющей и стимулирующей терапии (переливание крови, кровезаменителей, плазмы, витамины). У больных с явлением сердечной недостаточности широко применялись сердечные средства (строфантин, камфора, адонизид, кордиамин). 19 больных подверглись оперативному лечению после 1 года консервативного лечения, до 3 лет лечились 37, а 36 получали консервативное лечение от 10 лет и выше.

У 32 больных на стороне поражения процесс охватывал долю и сегмент у 16, 2 доли – у 2, все легкое – у 14. У 30 больных отмечалось поражение второго легкого, в том числе распад у 8 и очаговые изменения у 22 человек. Это говорит о распространенности туберкулезного процесса среди оперированных нами больных. Из 67 больных туберкулезом легких продолжали выделять туберкулезные бактерии до операции 45 человек (67%).

В 35 случаях проведены патоморфологические исследования стенок бронхов на уровне пересечения. Микроскопически в 22 случаях в бронхах имел место хронический, атрофический, неспецифический бронхит, в 7 случаях – гипертрофический, в 2 – эрозивный, в 2 – полипозный. В 1 случае – острый катаральный бронхит и в 1 случае изменений не найдено.

В клинике плацента использована в 3 вариантах.

I вариант. Корень или бронх пораженной доли легкого ушивался аппаратом (УКЛ-60, УКЛ-40). К краю бронха, дистальнее линии механического шва подшивалась полоска плацентарной ткани. По этой методике плацента подшита у 8 больных.

II вариант. После прошивания корня аппаратом плацентарная ткань подшивалась к переbronхиальной ткани в виде «шапочки» с прикрыванием линии механического шва. По II варианту плацента использована в 78 случаях.

III вариант. Проводилась отдельная обработка сосудов корня при помощи УКЛ-60, бронх окутывался плацентой в виде муфты и прошивался аппаратом вместе с плацентой.

После удаления легкого свободные края плацентарной ткани сближались несколькими швами.

Подобная методика применена у 9 больных при пульмонэктомиях. Во время операции возникли следующие осложнения, не связанные с техникой наложения плаценты: кровотечения из сосудов корня легкого (4), доли (2), непарной вены (1). Вскрытие каверны во время освобождения легкого из сращений (3) и казеомы (1). Все осложнения были ликвидированы во время операции, операционной летальности не наблюдалось. При применении плаценты по I (8) и III (9) варианту культевых осложнений не наблюдалось, однако малочисленность наблюдений вызывает осторожность в их категоричной оценке. Наиболее приемлемым следует считать II (73) методику подшивания плаценты в виде «шапочки» с прикрытием линии механического или ручного шва. Рекомендуемая методика представляется удобной и легко выполняемой. Однако, на наш взгляд, все 3 варианта могут быть использованы в клинике с учетом характера изменений корня патологическим процессом и техническими возможностями. Среди наших больных в ближайшем послеоперационном периоде плевро-легочно-бронхиальные осложнения встречались у 16 больных (16,8%).

Как известно, осложнения после операций на легких довольно высоки. Так, по данным М. Л. Шулутко и Б. Д. Зислина (1960), осложнения встречаются в 27,5% случаев. По М. И. Перельману (1962), послеоперационные осложнения составляют 20,7%.

По нашим данным, гиповентиляция легких на стороне операции возникла в 4 случаях, ателектазы – у 4 больных, причем большинство

(б) осложнений наблюдалось у больных, оперированных по поводу неспецифических процессов. В 1 случае после удаления средней доли по поводу неспецифической пневмонии развилась пневмония, в другом после нижней лобэктомии наблюдался разлитой бронхит.

Остаточная полость с бронхиальным свищом возникла у 2 больных (2,1%). В одном случае остаточная полость с бронхиальным свищом образовалась после комбинированной резекции верхней доли и VI сегмента правого легкого. Операция была предпринята по поводу фиброзно-кавернозного туберкулеза легких, плацента использована для укрытия культи верхней доли. При бронхоскопии состояние культи верхней доли найдено удовлетворительным, свищ не определялся. В дальнейшем была обнаружена фистула бронха VI сегмента. После безуспешного консервативного лечения (пункция, промывание полости) остаточная полость и свищ бронха VI сегмента ликвидированы верхне-задней 6-реберной торокопластикой. В другом случае остаточная полость (в дальнейшем эмпиема) с бронхиальным свищом образовалась после верхней лобэктомии справа. Случай закончился летально вследствие вспышки туберкулезного процесса через 3 месяца. Таким образом, можно считать, что лишь в одном случае наблюдалось осложнение со стороны культи бронха обработанной плацентой, причем смертельный исход связан со вспышкой туберкулезного процесса. Другие осложнения ликвидированы консервативным путем (поднарковая бронхоскопия с промыванием бронхов, введением антибиотиков, химопсина, дыхательная гимнастика, пункция с промыванием плевральной полости). Ни в одном случае после операции острой недостаточности культи бронха не наблюдалось. В остальных случаях причиной летальных исходов явились следующие осложнения: эмпиема в сочетании с пищеводно-плевральным свищом (2), прогрессирование туберкулезного процесса (1), воздушная эмболия (1).

В отдаленные послеоперационные сроки (3,5 месяца) в одном случае сформировалась эмпиема плевры без бронхиального свища.

Таким образом, летальный исход наступил у 5 больных и только в 1 случае прогрессирование туберкулезного процесса произошло при наличии бронхиальной фистулы. Смерть остальных 4 больных не связана с непосредственными осложнениями со стороны культи бронха.

За остальными 87 больными велось наблюдение от 1,5 до 4 лет. Осложнений со стороны культи долей и легкого не наблюдалось. С целью сравнительного изучения клинического материала нами проанализирован архивный материал хирургического отделения Андижанского противотуберкулезного диспансера за 3 года (1965-1968).

По возможности, сравнивался однородный контингент больных (пол, возраст, характер патологического процесса, объем оператив-

ного вмешательства). В сравниваемой группе (92 человека) осложнения со стороны культи бронха встретились у 8 человек (8,4%), причем смертность, связанная с непосредственными культевыми осложнениями, наблюдалась в 5 случаях. В остальных случаях причиной смерти (наряду с культевыми) были другие осложнения (легочно-сердечная недостаточность, аррозивное кровотечение, генерализация процесса).

Таким образом, сравнение нашего клинического материала до и после применения плаценты, а также литературные данные о частоте бронхиальных свищей показывают целесообразность применения консервированной плаценты в качестве пластического материала. Пластика культи бронха плацентой, по нашим данным, снижает культевые осложнения в 4 раза.

Выводы

1. Заготовка и консервация плаценты по предлагаемому нами способу в консерванте, состоящем из спирта (96°–20,0), глицерина (30,0), фурациллина (1:5000–200,0), пенициллина (600 000 ед.), стрептомицина (1,0) обеспечивает сохранность внешнего вида и микроскопической структуры плаценты в течение длительного срока. Оптимальным сроком хранения консервированной плаценты следует считать 1–2 месяца.

2. Прикрытие культи бронха вместе с линией механического или ручного шва – наиболее эффективный вариант применения консервированной плаценты после пульмон- и лобэктомий.

3. Выраженные фибропластические реакции в операционной ране при применении плаценты, наступающие в ближайшие сроки после операции, дают основание считать плаценту ценным пластическим материалом. К 1-2-месячному сроку подшитая к культе бронха плацентарная ткань рассасывается, замещаясь плотной соединительной тканью.

4. Пластика культи бронха плацентой способствует снижению послеоперационных культевых осложнений после пульмонэктомий, лобэктомий и комбинированных резекций, произведенных по поводу специфических и неспецифических заболеваний легких (по нашим данным, с 8,4 до 2,1%).

5. Подшивание плаценты к культе бронха не удлиняет время операции и доступно любому хирургу, имеющему небольшой опыт в грудной хирургии.

Материалы диссертации представлены в следующих работах:

1. К вопросу лечения послеоперационных грыж. В сб. «Вопросы морфологии и хирургии» (Тезисы докладов IV научной конференции Андиганского отделения Всесоюзного научного общества анатомов, гистологов и эмбриологов). Андиган, 1969, 114–116.

2. О консервации плацентарной ткани. В сб. «Вопросы патологии пищеварения и системы крови». (Тезисы докладов научной конференции, посвященной 100-летию со дня рождения В. И. Ленина 17–18 апреля 1970). Андиган, 1970, 128.

3. К вопросу обезболивания при пульмон- и лобэктомиях в эксперименте. Материалы к V научной конференции Андиганского отделения Всесоюзного научного общества анатомов, гистологов и эмбриологов, посвященной 15-летнему юбилею Андиганского медицинского института им. М. И. Калинина. Андиган, 1970, 95–96.

4. Отдаленные результаты пульмонэктомий после пластики культы легкого консервированной плацентой. Материалы к V научной конференции Андиганского отделения ВНОАГИЭ, посвященной 15-летнему юбилею Андиганского государственного медицинского института им. М. И. Калинина. Андиган, 1970, 96–97.

5. Применение консервированной плацентарной ткани в хирургической клинике. Сборник научных трудов Андиганского государственного медицинского института. Ташкент, 1971, т. V, 369–371.

6. К вопросу пластического закрытия культы бронха. Медицинский журнал Узбекистана, 1971, 4, 75–77.

7. К вопросу профилактики бронхиальных свищей после пульмон- и лобэктомий. Грудная хирургия, 1972, 2, 63–66.

8. Пластика культы бронха консервированной плацентой. Тезисы IV научной конференции Андиганского отделения ВНОАГИЭ, Андиган, 1972, 125.

9. К вопросу профилактики бронхиальных свищей. Сборник IV научной клинико-морфологической конференции Андиганского отделения ВНОАГИЭ. Андиган. 1972. 124–125.

К.И. ПОЛУЙКО

**Применение плацентарного
трансплантата
при оперативном лечении
мочеполовых
и кишечно-влагалищных свищей**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Красноярск 1962

Кафедра акушерства и гинекологии Красноярского государственного медицинского института

Научный руководитель:

К.Н. Жмакин, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии 1-го Московского ордена Ленина медицинского института им. И.М. Сеченова, заслуженный деятель науки, профессор

Официальные оппоненты:

Б.С. Пойзнер, доктор медицинских наук, профессор

И.С. Петров, кандидат медицинских наук, доцент

Защита диссертации состоялась 19.09.1962 в Томском государственном медицинском институте.

Мочеполовые и кишечно-влагалищные свищи представляют собой тяжелое заболевание, которое причиняет больным физические и моральные страдания. Серьезность заболевания мочеполовыми и кишечно-влагалищными свищами заключается и в том, что, несмотря на более чем столетнюю давность разработки рационального метода оперативного лечения этого заболевания, несмотря на то, что за это время предложено огромное количество всевозможных модификаций оперативных способов, лечение больных с мочеполовыми свищами и до сих пор является очень трудным. По данным большинства авторов, оперативное лечение свищей с расщеплением тканей является успешным лишь в 75–80 проц.; результаты первого оперативного вмешательства еще более неблагоприятны. Так, по данным И. И. Яковлева (Свердловск, 1952), первая операция фистулорафии не дала успеха у 17 из 53 оперированных. По данным В. С. Фриновского и Л. К. Савицкой (Москва, 1956), у 16 из 46 больных не наступило заживления свища после первой операции. А. Э. Мандельштам (Ленинград, 1956) сообщил о 208 больных с мочеполовыми свищами, которым в общей сложности было сделано свыше 300 операций; полный успех был достигнут в 86 проц. По Н. Д. Герасимовой (Томск, 1958), среди 28 больных, подвергшихся фистулорафии, результат операции был благоприятным лишь у 11 больных. По данным Минеевой А. М. (г. Горький, 1960), первая операция фистулорафии была успешной у 26 из 47 больных. По данным И. И. Грищенко (Харьков, 1960), среди 56 больных первая фистулорафия была успешной у 43. О значительном числе неудач при операции фистулорафии сообщают и другие авторы.

Оперируя больных с мочеполовыми и кишечно-влагалищными свищами по методу расщепления, мы, так же, как и другие авторы, получали большой процент неудач. Так, с 1949 по 1957 год в акушерско-гинекологической клинике Красноярского мединститута было оперировано 40 больных (36 с мочеполовыми и 4 с прямокишечно-влагалищными свищами). Из 40 больных, подвергшихся оперативному лечению, 33 были оперированы впервые, 7 – повторно или в третий раз. У 40 больных была произведена 61 операция. Одной больной с вторичным мочеточниково-влагалищным свищом, возникшим после операции Вертгейма, была сделана нефрэктомия. Второй больной с уретро-пузырно-влагалищным свищом была произведена пересадка мочеточников в кишку без предварительной влагалищной фистулорафии. Фистулорафия по методу расщепления тканей была произведена 38 больным. Заживление свища после первой операции наступило у 14 больных, частичное заживление – у 1 и у 23 больных операция не дала эффекта. Повторная фистулорафия была произведена 16 больным; она была успешной только у одной больной. Пересадка мочеточников в кишку произведена 8 больным. Из 8 больных с пересадкой мочеточников в кишку умерли

2: одна от перитонита, вторая от пионефроза и уросепсиса. Две большие погибли позже: одна через год, вторая через 4 года после операции. О 4 больных мы не имеем сведений. Таким образом, у 9 из 40 больных были произведены нефизиологические операции.

В поисках более эффективного метода лечения мочеполовых свищей мы заинтересовались сообщениями П. М. Буйко (1948), Н. Е. Сидорова и Н. Л. Капелюшник (1956) об успешном применении при фистулографии трансплантата плацентарной ткани человека. Идея о возможности использования плацентарной ткани человека в качестве свободного трансплантата принадлежит В. В. Третьякову, который в 1938 году на II Всеукраинском съезде акушеров и гинекологов сделал сообщение об экспериментах на кроликах с применением плацентарной ткани человека для закрытия искусственно созданных дефектов в полых органах брюшной полости. Во всех опытах (100 наблюдений) трансплантат прижил и функция поврежденного органа восстановилась. В. В. Третьяков считает, что плацента обладает сильным литическим свойством и благодаря этому легко фиксируется и приживает к тканям.

Используя идею В. В. Третьякова, П. М. Буйко (1948) применил плацентарную ткань в качестве свободного трансплантата при лечении мочеполовых свищей у женщин. Автором были проведены экспериментальные исследования на собаках, у которых он создавал искусственные пузырно-влагалищные свищи и через определенные промежутки времени закрывал их плацентарной тканью. Исследуя через различные сроки макро- и микроскопически препараты мочевого пузыря в месте пришитого трансплантата, автор установил, что плацентарная ткань уже к концу первых суток плотно соединяется с подлежащей поверхностью мочевого пузыря. С 4-го дня плацента начинает подвергаться некрозу, а на месте трансплантата происходит мощное развитие грануляционной ткани, которая к концу 2-й недели превращается в фиброзную и полностью закрывает дефект мочевого пузыря. В дальнейшем аналогичные экспериментальные исследования на собаках проводили И. Л. Сендерович (1951, 1952), Н. Л. Капелюшник (1954) и др. Эти авторы также установили мощное разрастание грануляционной ткани под влиянием плацентарного трансплантата и хорошее заживление дефекта мочевого пузыря.

П. М. Буйко (1948), впервые применивший плаценту человека в виде трансплантата при оперативном лечении пузырно-влагалищных свищей у женщин, пришел к выводу, что этот метод прост и эффективен.

Н. Е. Сидоров и Н. Л. Капелюшник (1956) сообщили о применении плацентарной ткани при оперативном лечении мочеполовых свищей у 25 больных; у 21 больной свищ зажил после первой операции.

Об успешном применении плацентарной ткани и околоплодных оболочек для фистулографии сообщали также И. И. Богоров (1941), П. С. Сорокоумов (1950), Е. И. Иоффе-Голубчик (1952), Б. С. Козловская (1952), А. З. Кочергинский (1955), А. З. Уразаев (1956). Однако большинство указанных авторов имели лишь единичные наблюдения.

Из иностранных авторов применяли плацентарную ткань для лечения фистул различной этиологии также немногие авторы (М. Питтани – 1951 г., В. Снайд – 1951 г., Л. Савино – 1953 г., Ф. Саламеро Реймундо – 1953 г., М. Пратц Канэд – 1956 г., С. Баер – 1957 г.).

Из этого краткого обзора литературы видно, что применение плацентарной ткани для фистулографии не привлекло еще должного внимания хирургов-гинекологов, тогда как ценные биологические свойства плацентарной ткани позволяют с большим успехом использовать ее для тканевой терапии при многих заболеваниях.

В. П. Филатов (1949) рассматривал плацентарную ткань как мощный биологический стимулятор, повышающий жизненный тонус организма, стимулирующий его биохимические процессы и усиливающий регенеративные свойства организма. По мнению Н. С. Харченко (1947, 1949), подсадка плацентарной ткани сопровождается непрерывным поступлением в организм активно действующих веществ: продана, прожестерона, фолликулина, симпатикотропных веществ (адреналина и продуктов его распада), ферментов-каталазы и дегидрогеназы; калия, кальция, фосфора, железа, витаминов и глутатиона. В результате такого воздействия реактивность организма изменяется в сторону повышения его иммуно-биологических свойств.

Плацентарная ткань нашла широкое применение при тканевой терапии многих заболеваний.

Неудовлетворительные результаты, которые мы получали при оперативном лечении мочеполовых свищей, и обнадеживающие литературные сообщения об успешном применении плацентарной ткани при фистулографии побудили нас проверить эффективность применения плацентарной ткани при оперативном лечении больных с мочеполовыми и кишечно-влагалищными свищами.

С 1958 года и до настоящего времени мы комбинируем ушивание свища по методу расщепления тканей с последующим наложением плацентарной ткани на место ушитой стенки мочевого пузыря.

Подобный способ операции фистулографии был применен нами у 40 больных. У 26 из них свищи возникли в связи с родовым актом, у 11 – после гинекологических операций и у 3 – после случайной бытовой травмы.

Уретро-пузырно-влагалищные свищи были у 8 больных, у 2 из них был циркулярный отрыв уретры, разрушение и заращение проксимальной части ее; пузырно-влагалищные – у 20, пузырно-влагалищ-

ный и пузырно-шеечный – у 5, высокий пузырно-шеечный – у 1, влагалищно-прямокишечные – у 5, мочеточниково-влагалищный – у 1 больной.

В возрасте 12 лет была 1 больная, от 21 до 30 лет – 11, от 31 до 40 лет – 16, от 41 до 50 – 9, от 51 до 60 лет – 2, свыше 60 лет – 1 больная.

Длительность заболевания до 1 года была у 15 больных, от 1 года до 2 лет – у 3, от 2 до 3 лет – у 4, от 3 до 4 лет – у 2, от 4 до 5 лет – у 2, от 5 до 6 лет – у 2, от 9 до 10 лет – у 4, от 11 до 12 лет – у 1, от 12 до 13 лет – у 3, 19 лет – у 1, свыше 20 лет – у 3 больных.

Длительность заболевания до 1 года, была, главным образом, у больных с пузырно-влагалищными свищами, возникшими после гинекологических операций. Все длительно существующие свищи возникли как осложнение родов.

16 из этих больных были оперированы впервые, 24 до поступления в клинику оперировались по поводу свища от 1 до 4 раз, причем 11 из этих больных были оперированы в акушерско-гинекологической клинике Красноярского медицинского института по способу расщепления тканей без применения плацентарной ткани.

У 11 больных матка была ранее экстирпирована, свищи располагались высоко в куполе влагалища, вследствие чего технически операции были весьма трудными, так как невозможно было приблизить свищ ко входу влагалища и приходилось оперировать в глубине влагалища.

У 5 больных была в течение многих лет менопауза, половые органы атрофировались, ткани резко склерозировались.

Все эти обстоятельства резко затрудняли операцию фистулорафии и несомненно могли неблагоприятно повлиять на исход операции.

Большинство больных поступали в клинику с резко выраженными явлениями вульвовагинита и цистита. У 12 больных моча была щелочной реакции.

Наряду с общепринятым обследованием больных мы определяли остаточный азот в крови и проводили специальное урологическое обследование. У 20 больных остаточный азот крови был на верхней границе нормы или выше нормы. А. М. Мажбиц (1957) также находил повышенное содержание остаточного азота и азота мочевины в сыворотке крови у больных, страдающих мочеполювыми свищами, и объяснял такие биохимические сдвиги в сыворотке крови всасыванием мочи через мацерированные ткани в окружности свища. При внутривенной пиелографии с 40-проц. раствором сергозина, которую мы произвели 15 больным с мочеполювыми свищами, у 8 из них мы обнаружили анатомические и функциональные изменения со стороны верхних мочевых путей в виде различной степени пиелозктазий,

расширения мочеточника, гидронефроза, пониженной выделительной функции одной почки или полного исключения функции одной почки.

Подобные изменения мочеточников и почек обнаруживали также К. В. Овнатян (1940), П. С. Сеферова (1954), Г. В. Пеньков (1954) и другие авторы. Таким образом, обследование верхних мочевых путей имеет большое практическое значение при решении вопроса о выборе характера оперативного вмешательства; наличие патологии верхних мочевых путей исключает возможность применения пересадки мочеточников в кишку.

Всеми авторами уделяется большое внимание предоперационной подготовке фистулезных больных. Высказывается единое мнение, что подготовка больной к фистулорафии должна быть очень тщательной, в противном случае операция заранее обречена на неудачу.

Мы проводили подготовку больных к операции следующим образом: при поступлении в клинику сбривали волосы на наружных половых органах; ежедневно 2 раза в день (утром и вечером) назначали сидячие теплые ванны с марганцевокислым калием; после этого кожу наружных половых органов и внутренней поверхности бедер смазывали цинковой мазью. Мочевой пузырь и влагалище ежедневно промывали 3-проц. раствором борной кислоты с пенициллином (200.000 ЕД на 1 литр). У 3 больных во время предоперационной подготовки под эфирным наркозом было произведено пальцевое и инструментальное удаление через свищ камней мочевого пузыря, некротических пленок и мочевых солей в окружности свища. У 2 больных с облитерацией оторванной уретры просвет ее был искусственно восстановлен при помощи маточного зонда и последующего систематического бужирования. Больным с щелочной реакцией мочи назначали диету с преобладанием мясных и крупяных блюд, простоквашу, лимон, разведенную 3-проц. соляную кислоту по одной столовой ложке три раза в день. Больным с прямокишечно-влагалищными свищами в течение 3 дней перед операцией давали только простоквашу и ежедневно утром и вечером делали очистительную клизму.

Подготовка больных к операции продолжалась от 10 до 46 дней. Все операции по поводу мочеполовых свищей мы производили только при кислой реакции мочи.

Приготовление плацентарной ткани для фистулорафии

Для получения плацентарной ткани брали послед от роженицы с нормальным течением родового акта и отрицательной реакцией Вассермана; послед принимали в стерильный таз, покрытый стерильной пленкой; пуповину пересекали ножницами. С помощью пинцета

снимали водную оболочку с плодовой стороны плаценты. Затем между разветвлениями крупных сосудов, ближе к периферии плаценты, иссекали ножницами дольку плаценты, размером 6–7 x 4–5 см. Вырезанный кусочек плаценты помещали в стерильную стеклянную банку с физиологическим раствором поваренной соли; туда же добавляли 200.000 ЕД пенициллина; банку закрывали притертой пробкой и хранили до употребления в холодильнике при температуре +2-4 градуса (от 2 до 24 часов). К моменту окончания ушивания свища стерильным пинцетом вынимали из банки дольку плаценты и клали ее на стерильную марлевую салфетку, свернутую в несколько слоев; салфеткой осушивали и затем с помощью ножниц иссекали кусочек плаценты так, чтобы в трансплантат входила плотная хориальная пластинка с коротко подстриженными ворсинками. Толщина трансплантата должна была быть не более 0,3–0,2 см; размеры трансплантата должны позволять прикрыть не только место ушитого свища, но и переходить на освеженную поверхность мочевого пузыря.

У 11 больных операция была произведена нами под ингаляционным эфирным наркозом, у 12 – под эфирно-кислородным наркозом, у 8 – под регионарной анестезией по В.С. Фриновскому, у 6 – под пудендальной и пресакральной анестезией 0,25-проц. раствором новокаина и у 3 – под местной инфильтрационной анестезией 0,25-проц. раствором новокаина.

У 36 больных свищи были ушиты через влагалище, у 4 – трансабдоминально, внутрибрюшинно (одна из них ранее оперирована нами влагалищным путем); у одной больной произведена (внутрибрюшинно) пересадка мочеточника в мочевой пузырь.

Односторонний разрез по Шухардту был произведен у 8 больных и двусторонний – у двух больных.

Методика операции при влагалищной фистулорифии по поводу пузырно-влагалищного свища была следующей: в положении больной по Тренделенбургу свищ обнажали при помощи зеркал, делали якоробразный или крестообразный разрез слизистой влагалища; отсепаровывали влагалищные лоскуты от стенки мочевого пузыря вокруг свища; у большинства больных нам не удавалось мобилизовать отсепарованные края фистулы мочевого пузыря так, как это описывает Д. Н. Атабеков. Чтобы избежать натяжения швов, мы зашивали пузырную стенку только в один этаж шелковыми или кетгутowymi швами. У одной больной после ушивания уретро-пузырно-влагалищного свища шелковыми швами наблюдалось многократное камнеобразование на шелковых лигатурах, приведшее в конечном счете к рецидиву свища. После этого мы стали применять только кетгуттовые швы. После ушивания свища швы ушитой стенки пузыря прикрывали тонкой пластинкой плацентарного трансплантата так,

чтобы ворсистая сторона трансплантата была обращена к стенке пузыря, а гладкая поверхность хориальной пластинки – наружу. Над трансплантатом сшивали влагалищные лоскуты. Во влагалище вводили сухой тампон. При разрушении сфинктера мочевого пузыря после ушивания свища производили с целью усиления функции сфинктера транспозицию дна мочевого пузыря по Д. Н. Атабекову. В случае циркулярного отрыва уретры последнюю вшивали на мягком катетере в мочевой пузырь (не более 4 швов также в один этаж); после этого над швами распластывали в виде муфты тонкую пластинку плацентарной ткани, производили транспозицию дна мочевого пузыря, прикрывая швы хориальной оболочкой. Для предохранения вшитой уретры от травматизации мочу отводили сифонным дренажем через надлобковый свищ мочевого пузыря. Подобный дренаж для отведения мочи после зашивания пузырно-влагалищных свищей применяли: И. Ф. Земацкий (1895), Д. А. Благовещенский (1910), Л. Фанеф и Р. Грейвс (1949), Кафер-Ильдиран (1954), Л. А. Гинзбург (1957), Е. К. Александров (1958).

Мы считаем, что отведение мочи с помощью надлобкового сифонного дренажа после ушивания уретро-пузырно-влагалищных свищей теоретически обосновано и практически весьма целесообразно, так как при этом не травмируется вшитая уретра и намного облегчается уход за больной.

Трансабдоминальный метод мы применили у 4 больных; у 2 больных для ушивания обширных высоко расположенных пузырно-шеечных свищей и у 2 больных с пузырно-влагалищным свищом, недоступным для зашивания со стороны влагалища. Операция трансабдоминального внутрибрюшинного подхода к свищу у оперированных нами больных была очень трудной.

В послеоперационном периоде всем больным вводили внутримышечно (в течение 10 суток) пенициллин и стрептомицин и вместе с этим тщательно наблюдали за своевременным опорожнением мочевого пузыря. У 5 больных мочу отводили через надлобковый свищ. 14 больным вводили постоянный катетер, причем у 5 больных постоянный катетер был удален на второй день после операции (после этого наступило самостоятельное мочеиспускание). 16 больных мочились самостоятельно, 6 из них в первые 1–2 дня после операции мочу выводили катетером, а затем они стали мочиться самостоятельно.

Мочевой пузырь ежедневно промывали (на гинекологическом кресле) небольшими порциями теплого 3-проц. раствора борной кислоты с добавлением 100.000–200.000 ЕД пенициллина.

Надлобковый дренаж удаляли через 2 недели после операции; постоянный катетер находился в мочевом пузыре от 3 до 9 суток. Больным разрешали вставать на 14–17-й день после операции.

У 40 больных были произведены следующие операции: фистулорафия влагалищным путем – у 36 больных, вшивание оторванной уретры – у 6, транспозиция дна мочевого пузыря по Атабекову – у 8, наложение надлобкового свища – у 5, рассечение перегородки влагалища – у 3, фистулорафия абдоминальным внутрибрюшинным путем – у 4 и внутрибрюшинная пересадка мочеточника в мочевой пузырь – у одной больной.

Заживление свища и полное восстановление функции поврежденного органа наступило после первой операции у 30 больных; частичный рецидив свища наблюдался у 2 больных и у 2 больных операция не дала успеха. У одной из этих больных остаточный пузырно-влагалищный свищ закрылся полностью в ближайшие дни после выписки из больницы. У второй больной свищ мочевого пузыря закрылся через полтора месяца, но затем, на протяжении года, больная дважды поступала в акушерско-гинекологическую клинику Красноярского медицинского института по поводу камней мочевого пузыря; после второго оперативного удаления камней пузырно-влагалищный свищ рецидивировал. Одна больная из числа выписанных выздоровевших больных сообщила через месяц после операции о частичном недержании мочи при длительной задержке акта мочеиспускания. При повторном осмотре был обнаружен очень узкий свищевой ход в области ушитоого свища.

Отдаленные результаты фистулорафии прослежены нами в течение от 2 месяцев до 2,5 лет у 32 больных; 4 больных после выписки из больницы нам о себе ничего не сообщили. 16 больных письменно сообщили о полном благополучии и работоспособности; никаких жалоб на нарушение мочеиспускания они не отметили. 16 больных нами были осмотрены через различные сроки после операции. При осмотре с помощью зеркал мы почти у всех с трудом определяли место бывшего свища. Емкость мочевого пузыря и функция жома у всех больных нормальная. У 11 больных при повторной явке после операции мы сделали цистогаммы мочевого пузыря; никаких отклонений от нормы не было обнаружено.

Заключение

Подводя итог нашим наблюдениям по применению плацентарной ткани при оперативном лечении мочеполовых и кишечно-влагалищных свищей, мы можем констатировать вполне удовлетворительные результаты: у 36 из 40 больных со свищами различной этиологии, анатомо-топографической локализации и с весьма неблагоприятными условиями для оперативного лечения после первого оперативного вме-

шатательства наступило заживление свища и полное восстановление функции поврежденного органа.

Исходя из литературных данных о биохимических свойствах плаценты, ее строения и функции, а также экспериментальных исследований В.В. Третьякова (1938), П.М. Буйко (1948), Н.Л. Капелюшник (1954) и других авторов, надо полагать, что роль плацентарной ткани в процессе заживления свища сводится к тому, что благодаря литическим свойствам эта ткань быстро соединяется с освеженной поверхностью стенки мочевого пузыря или прямой кишки, что обуславливает герметическое закрытие свищевого отверстия. В дальнейшем плацентарная ткань подвергается постепенному некролизису и из нее непрерывно поступают в организм биологически активные составные части ткани плаценты (гормоны, ферменты, глутатион и другие биологически активные вещества). Все это повышает реактивность организма, повышает его иммуно-биологические силы. Местно же, в области ушитого свища, наблюдается пышное разрастание грануляционной ткани, что способствует быстрейшему закрытию свища.

Выводы

1. Применение плацентарной ткани при хирургическом лечении мочеполовых и кишечно-влагалищных свищей по способу расщепления тканей является весьма эффективным. Этот метод прост и доступен в любых условиях.

2. Успешное применение плацентарной ткани при фистулографии позволяет резко уменьшить число таких нефизиологических операций, как пересадка мочеточников в кишку. Подобных операций мы ни разу не произвели.

3. При операции вшивания оторванной уретры в мочевой пузырь целесообразно отводить мочу через надлобковый свищ.

4. При ушивании разрушенного сфинктера мочевого пузыря целесообразно производить транспозицию дна мочевого пузыря по Д. Н. Атабекову.

5. Тщательная подготовка больных к операции и тщательный послеоперационный уход (при активном участии в этом хирурга) значительно повышают успех фистулографии.

Материалы данной работы опубликованы в журнале «Акушерство и гинекология», 1961 г. № 4 в статье «Применение плацентарного трансплантата при оперативном лечении мочеполовых и кишечно-влагалищных свищей».

Н.Я. ХОРОШМАНЕНКО

**Тканевая терапия
при спаечной болезни
брюшной полости**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Харьков 1958

Кафедра общей хирургии Днепропетровского государственного
медицинского института

Ответственный за выпуск:

Д.А. Василенко, заслуженный деятель науки, профессор

Защита диссертации состоялась 17.02.1959 в Харьковском государственном медицинском институте.

Спаечная болезнь брюшной полости чаще всего возникает после оперативного вмешательства на органах брюшной полости и обязана своим возникновением чрезмерно выраженному пластическому процессу брюшины, переходящему границы необходимого и полезного явления.

Клиническое проявление спаечной болезни отличается достаточным разнообразием – от болевых ощущений различной интенсивности до признаков острой кишечной непроходимости – и может наблюдаться через различные, нередко продолжительные сроки после бывшей операции.

Спаечная болезнь чаще встречается в наиболее работоспособном возрасте.

У значительной части больных заболевание связано с большой потерей дней по нетрудоспособности, а у некоторых больных с понижением трудоспособности. Это дает основание считать, что вопрос о спаечной болезни имеет не только теоретическое, но и большое практическое значение.

Отвечая на заботу Коммунистической партии и советского правительства о развитии отечественной науки, советские ученые прилагают большие усилия, чтобы в короткие сроки разрешить наиболее актуальные вопросы теоретической и клинической медицины. Безуспешность большинства способов лечения спаечной болезни брюшной полости, наблюдаемое ухудшение в состоянии здоровья подавляющего большинства больных после оперативного рассечения или разъединения спаек побудили нас искать другие пути для восстановления здоровья и трудоспособности больных.

При выборе способа лечения спаечной болезни брюшной полости мы остановились на тканевой терапии, предложенной акад. В. П. Филатовым, как методе, способствующем изменению рубцовой ткани и обеспечивающем обезболивающий эффект.

Следует считать наиболее вероятным, что в происхождении спаечного процесса в брюшной полости имеет значение не один, а сумма разнообразных факторов. К числу основных причин в возникновении спаек брюшной полости следует отнести травму, инфекцию и инородные тела.

Повреждение мезотелия брюшины может быть нанесено руками хирурга, инструментами, сухой марлевой салфеткой, антисептическими веществами, высушиванием брюшины, применением сульфамидных препаратов, попаданием в брюшную полость талька. Роль микробов различной вирулентности в происхождении спаечного процесса бесспорна.

При асептических операциях инородными телами, могущими вызывать спайки в брюшной полости, являются шелковые или льняные нитки.

Внутрибрюшные сращения довольно часто возникают после лучевой терапии, применяемой после операции удаления опухоли в брюшной полости.

Спайки после огнестрельного ранения живота отличаются большим разнообразием в зависимости от степени повреждения мезотелия и подлежащих слоев брюшины. В процессе заживления раны в рубцевание могут быть вовлечены не только брюшина, сальник, но и мышцы брюшной стенки.

В формировании спаек брюшной полости большую роль играет сальник. При гистологическом исследовании спаяк довольно часто нами обнаруживалась частично сохранившаяся жировая ткань среди фиброзной соединительной ткани.

При необходимости отграничения в брюшной полости очагов воспаления, гноя, инородных тел, содержимого кишечника образуются довольно массивные, значительной плотности спайки.

Несмотря на то что для вызывания спаек у подопытных собак мы не применяли никаких раздражающих веществ, можно было убедиться в наличии дистрофических изменений типа коагуляционного некроза поперечно-полосатых мышц брюшной стенки, а также деформации желудка благодаря врастанию соединительной ткани спайки в его мышечную стенку. Следовательно, в спаечном процессе участвует не только брюшина, но и некоторая часть брюшной стенки и желудка.

Морфологически спайки брюшной полости состоят из коллагеновой и эластической ткани. Волокна их с течением времени становятся вытянутыми в одном направлении, что дает основание говорить об упорядочении этой ткани.

По нашим исследованиям, спайки с большим сроком существования содержат больше эластической ткани по сравнению со спайками более «молодого возраста».

Обращает на себя внимание наличие то в большем, то в меньшем количестве волокон гладких мышц среди соединительной ткани спайки различного срока существования. Так как этот процесс протекает неравномерно, то в препаратах спайки видно, как пучки соединительной ткани и гладких мышц переплетаются друг с другом. Такое соотношение 2 тканей может дать основание предполагать наличие метаплазии одной ткани в другую. Тем более что о такой возможности пишут А. И. Абрикосов и А. И. Струков.

Предполагаем, что сокращение и расслабление мышечной ткани спайки может привести к усилению болевых ощущений.

Спайки содержат сосуды и нервы. При гистологическом изучении спайки мы неоднократно убеждались, что нервные волокна идут в различных направлениях, иногда встречаются рядом с кровенос-

ными сосудами. Довольно часто можно видеть участки нерва, слабо импрегнированные серебром, благодаря чему создается впечатление нарушения непрерывности нерва. Нервные волокна могут иметь штопорообразную форму, иногда вид толстых коротких обрезков, довольно часто складывающихся в пучки или образующих сети; местами встречаются волокна неравномерной толщины, местами разволокненные. Имеющиеся утолщения в виде вздутий соединены тонкими, местами прерывающимися волокнами.

Мы считаем, что благодаря нарушенному питанию в склерозированной ткани спайки наступают морфологические изменения нервной ткани, которые могут вести к серьезным функциональным нарушениям.

При чрезмерном формировании спаек и тяжей, при довольно выраженной стойкости и протяженности их нередко развивается клиническая картина спаечной болезни с угрозой не только комфорту, здоровью, но и жизни больного. Но о спаечной болезни мы можем говорить только при условии, когда спаечный процесс у больных сопровождается сходными, повторяющимися симптомами, а у некоторых больных – и морфологическими изменениями, подтвержденными рентгенологическими исследованиями. В работе приводятся только те наблюдения спаечной болезни, где были исключены другие заболевания.

Частота спаечной болезни, по данным различных авторов, варьирует в довольно больших пределах – от 14,0 до 87,6%.

Все больные со спаечной болезнью брюшной полости в количестве 460 человек разделены нами на 3 группы: у 151 больного I группы тканевое лечение не применялось; 106 больных II группы перенесли оперативное вмешательство по поводу острой кишечной непроходимости; III группу составляют 203 человека больных, которые получили консервативное лечение. Из операций, предшествовавших спаечной болезни брюшной полости у наших 460 больных, первое место принадлежит аппендэктомии, второе – вмешательству по поводу кишечной непроходимости и третье – операциям по поводу гинекологических заболеваний.

При хорошо собранном анамнезе нетрудно решить вопрос о предшествовавших оперативных вмешательствах. По данным клиники общей хирургии ДМИ, после 2930 аппендэктомий спаечная болезнь брюшной полости наблюдалась у 204 больных (6,96%) и у 71 больного (24,6%) после 293 операций по поводу острой кишечной непроходимости. Нередко спаечной болезни брюшной полости предшествует несколько операций. Мы имели под своим наблюдением 39 больных, перенесших 2 операции с интервалами от 6 месяцев до 20 лет, и 5 больных, которые перенесли 3 операции с интервалами от 4 месяцев до 9 лет.

Спаечная болезнь брюшной полости, по данным нашей клиники, развивается чаще через срок от 1 до 6 месяцев (159 больных) и от 1 года до 4 лет (103 больных). Но наблюдались больные, у которых спаечная болезнь возникла через довольно большие сроки после перенесенной операции – от 10 до 32 лет.

По материалам нашей клиники, спаечная болезнь брюшной полости наблюдалась в 86% у больных в возрасте от 20 до 50 лет, т. е. в наиболее активном возрасте.

Небольшое преобладание женщин над количеством мужчин со спаечной болезнью можно объяснить значительным числом перенесенных гинекологических операций.

Если учесть больных, у которых наблюдалась спаечная болезнь после заживления раны вторичным натяжением, больных перенесших операцию по поводу гнойного и гангренозного аппендицита, а также больных, у которых после операции наблюдались инфильтраты в брюшной полости, то можно говорить о роли микроорганизмов в развитии спаечной болезни в отношении 26,1% наших больных.

Мы не имеем основания утверждать, что излившаяся в свободную брюшную полость кровь может предупреждать развитие спаек. Мы имели под своим наблюдением 20 больных со спаечной болезнью, в анамнезе которых имели место заболевания и повреждения, связанные с кровоизлиянием в брюшную полость.

При дифференциальной диагностике спаечной болезни следует иметь в виду заболевания почки и мочеточника (камень), язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, туберкулезный перитонит и туберкулезный мезоаденит, поскольку при этих заболеваниях, как и при спаечной болезни брюшной полости, основным симптомом является боль.

Боль как основной симптом спаечной болезни очень часто принимает схваткообразный характер, усиливается после погрешности в диете, после физического напряжения. Некоторые больные отмечают уменьшение боли после стула и поэтому во время обострения боли с целью облегчения прибегают к клизмам. Но боли и после клизмы снова появляются, принимая уже тупой характер. В большинстве случаев больные ощущают боли без строгой локализации. Приведенные выше морфологические изменения со стороны нервных волокон спаек могут обусловить резко выраженные функциональные расстройства. Спайки становятся дополнительным полем обширной интерорецепции, а возникшие извращенные импульсы могут вести к клиническим нарушениям в виде судорожных сокращений кишечника и связанному с ними усилению боли в животе. При длительном существовании болей обычно создаются условия для серьезных функциональных расстройств. «Боль из защитного сигнала, из симптома болезни превращается в ее причину» (Андреев Л. А.).

Следует учитывать, что спаечная болезнь брюшной полости как хроническое заболевание с ремиссиями и более или менее частыми обострениями нередко закрепляется как новая патологическая взаимосвязь головного мозга и измененных органов брюшной полости. Происходит фиксация патологических взаимоотношений и закрепление прочных извращенных кортико-висцеральных связей. Мы имели под своим наблюдением 2 больных, которые часто поступали в клинику по поводу довольно сильных болей в животе. Боли в животе усиливались от не всегда уловимых причин, иногда после пальпации живота.

Спаечная болезнь брюшной полости после огнестрельных ранений живота, особенно после ранения с повреждением кишечника, отличается довольно тяжелым течением. Деформация стенки кишки с атрофией мышечного слоя после ушивания многочисленных ран кишечника обычно ведет к функциональным нарушениям, выражающимся в так называемой хронической дискинезии: нарушение функции передвижения содержимого кишечника, боли, спастические сокращения кишки.

Существующие множественные межпетлевые и между сращениями гнойники обуславливают рецидивы спаечной болезни (Мельников А. В., Двужильная Е. Д.).

Основными симптомами спаечной болезни брюшной полости без нарушения функции кишечника являются: боль (100%), вздутие живота (45%), рвота (24,3%), временная задержка стула и газов (20%). Диагностика спаечной болезни облегчается при наличии «симптома складки» (боль при взятии в складку кожи брюшной стенки с последующим перемещением складки в стороны).

Рентгенологически при спаечной болезни брюшной полости можно обнаружить ограничение подвижности, болезненность при рентгенпальпации, а также задержку контрастной массы в том или ином отделе кишечника. Подавляющее число рентгенологически установленных изменений толстого кишечника подтверждают положение, что адгезивные процессы чаще всего развиваются в толстом кишечнике. Возможно, что рентгенологически диагностика изменений в тонком кишечнике более трудна. Отсутствие рентгенологических изменений со стороны кишечника еще не говорит об отсутствии спаечного процесса.

У 56 наших больных изменений в отношении заполняемости, болезненности и подвижности кишечника не было обнаружено, хотя анамнестические данные и клиническая картина болезни не вызвали сомнений в наличии спаечной болезни, нередко с явлениями частичной кишечной непроходимости.

Мы наблюдали при спаечной болезни явления атонически-спастической дискинезии, выражающиеся в атонии и расширении отдельных

петель кишки и в явлениях регионарного спазма. Такое содружественное изменение различных отделов кишечника при резкой болевой реакции является отражением рефлекторной деятельности организма. Рубец-спайка является источником извращенных рефлексов, обуславливающих указанную дискинезию, нередко наблюдаемую в отдаленных от патологического очага отделах кишечника. Кортиковая регуляция этих явлений подтверждается тем, что усиление болей и усиление спастических явлений при спаечной болезни довольно часто возникает под влиянием отрицательных эмоций.

Проба при помощи пилокарпина, а также перитонескопия не нашли практического применения в диагностике спаечной болезни брюшной полости.

Выбор наиболее эффективного метода лечения спаечной болезни брюшной полости является делом нелегким. Из опыта каждого хирурга известно, что всякое последующее оперативное вмешательство при спаечной болезни в большинстве случаев связано с возникновением новых, нередко еще более массивных сращений. Кроме того, даже после нежного разделения спаек не исключена опасность вспышки воспалительного процесса.

Учитывая указания многочисленных авторов о высокой эффективности тканевого лечения при заболеваниях, в основе которых лежат рубцовые процессы, мы в своем выборе лечения спаечной болезни брюшной полости остановились на тканевой терапии.

Среди всех известных способов, облегчающих борьбу с рубцом, видное место принадлежит тканевой терапии, как самостоятельному виду лечения, так и в сочетании с другими лечебными мероприятиями.

В литературе приведено большое число наблюдений ряда авторов об успешной терапии тканевыми подсадками при рубцах различной этиологии и различной локализации (Филатов В. П., Сосновский А. Г., Иванова Л. Х., Харченко Н. С., Гарин Н. Д., Скосогоренко Г. Ф., Сосняков Н. Г., Миклашевская А. В., Ершкович И. Г., Баккал С. А., Сидоренко А. С., Попов А. М. и др.).

В процессе наблюдения за течением послеоперационной спаечной болезни брюшной полости после тканевого лечения мы неоднократно могли убедиться в постепенном размягчении плотного послеоперационного рубца кожи брюшной стенки, в уменьшении и даже исчезновении болевого синдрома. Это еще более укрепило нашу уверенность в преимуществах тканевого лечения перед другими известными способами лечения спаечной болезни брюшной полости.

Для представления о биологической активности тканевых препаратов различных сроков консервации мы применили метод, основанный на определении электропроводности проводников второго

рода (перенос электричества катионами к отрицательному, анионами – к положительному электроду). Измерение электропроводности растворов основано на измерении сопротивления, оказываемого раствором прохождению электрического тока звуковой частоты (Воробьев И. К. и др.).

Электропроводность сока листьев алоэ разных сроков консервации в темноте при температуре +4 градуса по С проведена в 48 опытах. Мы могли убедиться в наличии 2-х максимальных повышений электропроводности на III и VII день консервации.

Изменение электропроводности растворов экстракта листьев алоэ в зависимости от сроков консервации указывает на ионную природу биологически активных веществ.

Нашими исследованиями подтверждается положение акад. В. П. Филатова, Благовещенского А. В. и Бибера В. А., что биогенные стимуляторы представляют собой двуосновные кислоты или их соли. Электропроводность экстрактов, полученных из консервированной по способу акад. В. П. Филатова ткани плаценты, но без последующего автоклавирования изучена нами в 30 опытах. Нами обнаружено максимальное повышение электропроводности на IV и VII день консервации.

Электропроводность экстрактов той же ткани плаценты, но с последующим автоклавированием проверена нами в 54 опытах и найдено, что максимальный ее подъем относится к VI, VII и IX дням консервации.

Электропроводность экстрактов ткани плаценты, консервированной в 1 % растворе хлорамина по способу Краузе Н. И., проверена в 10 опытах. Максимальный подъем электропроводности наблюдался после 7 суток консервации.

Вторым тестом для суждения о наличии активности биогенных стимуляторов тканей, используемых для тканевого лечения, является показатель подъемной силы дрожжей. Для этой цели мы использовали очень простой метод, предложенный Палладиной Л. И. и Гудиной А. М.

Максимальная способность размножения дрожжей наблюдалась на VII, VIII, X и XII день консервации листьев алоэ.

Наиболее выраженное размножение дрожжей наблюдалось на III, IV, V и VII день консервации ткани плаценты на холоде без последующего автоклавирования. После консервирования с последующим автоклавированием наибольшая биологическая активность принадлежит ткани плаценты 6-, 7- и 12-дневной консервации. Наибольшая активность дрожжей наблюдалась на VI, VII, IX и X дни консервации ткани плаценты в 1 % хлорамине по Краузе Н. И.

На основании наших исследований можно говорить не только об ионной природе биогенных стимуляторов, но и о преимуществах

консервированных тканей перед тканями, не подвергавшимися консервации.

Нами установлено, что активность препаратов начинает повышаться с 5-го до 10-го дня. Она достигает максимального уровня к VII дню консервации.

В качестве материала для подсадок мы пользовались тканью плаценты, главным образом, из-за удобства заготовки ткани. Плацента бралась у рожениц, обследованных в отношении состояния здоровья еще до родов.

Ткань консервировалась по способу акад. В. П. Филатова. В опытах на животных нами установлено, что большая часть ткани плаценты весом в 5,0 г подвергается рассасыванию в течение 5 суток, что дает основание рекомендовать повторную подсадку производить через 6–7 дней.

Экспериментально нами доказано, что реакция организма на подсаженную ткань выражается в гиперплазии окружающей ткани, клеточной инфильтрации, появлении гигантских клеток и новообразовании сосудов. Реактивные изменения захватывают не только подкожную клетчатку, но и мышечную ткань. Мышцы подвергаются коагуляционному некрозу. Эти реактивные изменения как подсаженной ткани, так и окружающей имплантат ткани свидетельствуют не только о влиянии продуктов распада, но и о серьезных биологических изменениях, играющих несомненную роль в механизме тканевого лечения.

Мы стремились выявить влияние тканевого лечения на изменение защитных реакций организма при помощи иммунологических проб и пробы на устойчивость капилляров. Примененная для этой цели реакция Иоффе В. И. (обратная пассивная анафилаксия) хотя и отражала правильно состояние больных в 82,3%, но нами не могла быть использована при тканевом лечении из-за невозможности повторного применения.

Наблюдая у некоторых больных кожный зуд, локальную болезненность и покраснение кожных покровов на месте подсадки, общие расстройства после подсадки ткани плаценты, мы склонны приписать эти расстройства антигенным свойствам подсаживаемой ткани. И в литературе имеются указания, что применяемые ткани для пересадки и подсадки обладают антигенными свойствами (Окулова А. Н., Вороной Ю. Ю., Савиновская А. А. и др.). Поскольку существует другой взгляд, что тканевые препараты после консервации с последующим автоклавированием теряют антигенные свойства (Скородинская В. В. и Кемирский А. К.), мы провели наблюдение у 8 больных после введения тканевого антигена, приготовленного из ткани плаценты. Полученная местная реакция после введения в кожу антигена в большом разведении дает основание считать,

что подсаживаемая ткань обладает антигенными свойствами, возможно, уменьшающимися после автоклавирования. Поэтому следует отдать предпочтение тем препаратам из тканей, которые лишены белковой субстанции. В этом мы видим дальнейшее усовершенствование метода тканевого лечения.

Поскольку аутоаллергические реакции зависят от степени проницаемости капилляров, мы решили изучить этот вопрос в связи с тканевым лечением. На проницаемость капилляров следует смотреть как на рефлекторно-сосудистую реакцию, которая находится в связи с другими сосудистыми реакциями, регулируемые центральной нервной системой (Быков К. М. и Черниговский В. Н.).

Для определения проницаемости капилляров мы пользовались пробой Нестерова А. И., основанной на принципе отрицательного давления. Специальным аппаратом достигается отрицательное давление в 300 мм рт. ст. Прикладывая кюветки к коже больного, мы получаем участки с гемorragиями различной интенсивности и продолжительности существования. О степени проницаемости капилляров обычно судят на основании интенсивности окрашивания гемorragии на коже. Проницаемость капилляров у многих хирургических больных оказалась стабильной и при повторных исследованиях. Следовательно, может идти речь о значительно выраженной устойчивости капилляров у различных индивидуумов.

На 48 больных, получивших тканевое лечение по поводу спаечной болезни брюшной полости, заметное повышение наблюдалось у 18 и незначительное повышение у 11 человек.

Показатели пробы на дермографизм обычно совпадали с показателями пробы Нестерова А. И., тогда как параллельное изучение пробы на гидрофильность тканей не дало закономерных изменений.

В стремлении приблизиться к пониманию механизма влияния тканевого лечения на организм человека, на течение патологического процесса мы решили проверить степень активности фермента каталазы, учитывая связь ее с реактивностью организма.

Считается установленным, что в животном организме в результате обменных процессов при дегидрировании различных веществ образуется перекись водорода, являющаяся сильным клеточным ядом (Бах А. Н., Збарский Б. И. и др.). Благодаря же каталазе перекись водорода разрушается, причем разрушение перекиси сопровождается образованием воды и молекулярного кислорода (Паллади А. В.). При помощи такого катализатора, каким является каталаза, кислород вступает в соединение с углеводами и белками, окисляет их при сравнительно низкой температуре.

Большинство авторов считает, что при динамическом изучении уровня содержания каталазы в крови можно составить представле-

ние о состоянии окислительных процессов в организме. На этом основании пробе на каталазу многими авторами дается высокая оценка. Изменение активности каталазы после тканевого лечения мы изучили у 109 больных со спаечной болезнью брюшной полости. Анализ полученных данных производится с учетом клинического эффекта тканевого лечения.

Повышение уровня каталазы наблюдалось у 68 больных со спаечной болезнью с хорошим и удовлетворительным результатом после тканевого лечения, причем с хорошим результатом в 69%, с удовлетворительным – в 63,83%. При неудовлетворительном результате тканевого лечения повышение уровня каталазы отмечено у 6 из 7 больных. Снижение уровня каталазы при хорошем результате тканевого лечения наблюдалось в 27,45%, при удовлетворительном эффекте – в 31,91% наблюдений. Приведенные цифры и являются в основном показателями несовпадений между клиническим эффектом тканевого лечения и уровнем каталазы в крови. Наибольшее число больных с изменением уровня каталазы приходится на II, VI, X день после проведенной тканевой терапии.

Поскольку нами изучался уровень каталазы в основном у больных в эти сроки после тканевого лечения, то можно утверждать, что приведенные нами показатели уровня каталазы в крови могут считаться вполне достоверными.

Эти данные подтверждают серьезные сдвиги в ферментативной деятельности организма под влиянием тканевого лечения. В интимных биохимических процессах, протекающих в тканях организма, каталаза играет существенную роль и прежде всего нейтрализует токсические перекиси. Уже на этом основании можно говорить об улучшении трофики тканей под влиянием каталазы при высшем управлении всех обменных процессов со стороны коры мозга.

По нашим наблюдениям, у большинства больных со спаечной болезнью брюшной полости при хорошем и удовлетворительном эффекте тканевого лечения наблюдалось: 1) увеличение уровня общего белка с повышением А / Г коэффициента, 2) повышение уровня остаточного азота, 3) снижение количества калия и кальция и, соответственно, снижение К / Са коэффициента.

Все указанные биохимические изменения прослежены у части больных и при более продолжительном наблюдении. Они находятся в большинстве случаев в соответствии с клиническим результатом тканевого лечения.

И эти биохимические изменения, как и колебания уровня каталазы в крови, являются показателями довольно серьезных сдвигов в организме больного человека под влиянием тканевого лечения. При систематическом клиническом наблюдении за больными после тканевого

лечения все перечисленные данные могут иметь и прогностическое значение.

Нами уже указывалось, что при выборе консервативного метода лечения мы имели в виду добиться ликвидации болевого синдрома или уменьшения болей, а также воздействия на самый спаечный процесс, на самую спайку.

Изучение судьбы больных, страдавших спаечной болезнью брюшной полости, убеждает нас в возможности разрыва спаек и даже полной ликвидации их (Абрикосов А. И., Давыдовский И. В., Мельников А. В., Двужильная Е. Д., Шахбазьян Е. С., Хесин Я. Е. и др.). Следовательно, можно говорить о тенденции спаек к постепенному растяжению атрофии, последующему разрыву и даже исчезновению.

Под наблюдением клиники общей хирургии было 200 больных со спаечной болезнью брюшной полости; 193 больных получили тканевое лечение по поводу спаечной болезни, у 7 больных проведено тканевое лечение с профилактической целью после операции по поводу спаечной непроходимости.

Преобладающее число больных получило тканевое лечение с заболеванием давности до 8 месяцев (118 человек) и со сроком от 1 до 3 лет (50 человек). Значительная часть больных упорно и долго с временным успехом лечилась физиотерапевтическими и грязевыми процедурами; к тканевому лечению прибегала в периоде нового обострения спаечной болезни.

Всех больных со спаечной болезнью мы разделили на 3 группы: 61 больной получил тканевое лечение в виде имплантации консервированной ткани плаценты и от 15 до 30 инъекций экстракта листьев алоэ, приготовленного по методу акад. В. П. Филатова. Основная часть больных этой группы получила по 3 подсадки.

76 больных II группы получили в среднем по 2–3 подсадки консервированной ткани плаценты. Из них 26 человек получили подсадки на фоне брома.

III группу составляют 63 больных, которые получили от 1 до 3 подсадов гетерогенной ткани, консервированной по Румянцеву Г. Е. Преобладающая часть подсадов протекала без каких-либо осложнений. Большое число нагноений (13,72%) и значительное количество болевых реакций на месте и вокруг подсадки (11,7%) после имплантаций гетерогенной ткани по Румянцеву Г. Е. дают право говорить о преимуществах методики акад. В. П. Филатова (нагноение в 2%, боли в 1,34%).

При анализе эффективности тканевого лечения %% выводились из 193 наблюдений для ближайших и 135 для отдаленных исходов, т. е. из того числа больных, судьба которых была известна. Под хорошими результатами тканевого лечения при спаечной болезни брюшной полости мы разумели такое состояние здоровья обследуемого,

когда последний не предъявляет жалоб на боли в животе и нарушение функции кишечника.

К группе удовлетворительных результатов мы относили случаи, когда обследуемый отмечает периодические с большими интервалами неинтенсивные кратковременные боли, не лишаящие его трудоспособности. Данные оценки ближайших и отдаленных результатов полностью не совпадают, так как у части больных с удовлетворительными ближайшими результатами спустя 4–6 месяцев исходы оцениваются как хорошие и, наоборот, хорошие результаты при выписке – при последующем наблюдении и изучении больных расценивались как удовлетворительные.

Нами получены следующие ближайшие результаты тканевого лечения спаечной болезни:

- хорошие у 106 больных (54,92 %)
- удовлетворительные у 80 больных (41,45 %)
- неудовлетворительные у 7 больных (2,63 %)
- не учтены результаты у 7 больных

Отдаленные результаты:

- хорошие у 67 больных (49,63 %)
- удовлетворительные у 44 больных (32,6 %)
- неудовлетворительные у 24 больных (17,77 %)
- не учтены результаты лечения у 27 больных
- остались результаты неизвестными у 38 больных.

Хорошие и удовлетворительные результаты после тканевого лечения должны оцениваться как весьма благоприятные при таком тягостном, часто рецидивирующем заболевании, каким является спаечная болезнь брюшной полости.

При сравнении эффективности тканевого лечения после применения различных тканей и с различной методикой приготовления их мы особых преимуществ какой-либо ткани отметить не можем. Представляют определенный интерес сравнительные данные эффективности тканевого лечения, полученные различными авторами.

Нами собраны из литературы данные 7 авторов, касающиеся ближайших результатов тканевого лечения 215 больных со спаечной болезнью брюшной полости:

- хорошие у 142 больных (66 %)
- удовлетворительные у 43 больных (19,1 %)
- неудовлетворительные у 2 больных (0,92 %)
- без перемен у 20 больных (9,3 %)
- неизвестны результаты у 8 больных (3,58 %).

Отдаленные результаты описаны 3 авторами и касаются 60 больных:

- хорошие у 26 больных (43,3 %)

- удовлетворительные у 8 больных (13,3%)
- неудовлетворительные у 10 больных (16,8%)
- без перемен у 14 больных (23,9%)
- неизвестны результаты у 2 больных (3,3%).

Сравнительные сводные данные эффективности тканевого лечения спаечной болезни брюшной полости и данные кафедры общей хирургии ДМИ представлены на таблице.

Сводные данные об эффективности тканевого лечения спаечной болезни

	Ближайшие результаты				Отдаленные результаты			
	число набл.	хор.	удов.	не-удов.	число набл.	хор.	удов.	не-удов.
Данные различных авторов	215	66%	19,1%	0,92%	60	43,3%	13,3%	16,8%
Данные кафедры общ. хирургии ДМИ	193	54,92%	41,45%	3,63%	135	49,63%	32,6%	17,7%

Анализ представленных данных показывает, что наши показатели хороших результатов тканевого лечения спаечной болезни брюшной полости немногим отличаются от показателей, полученных другими авторами. Это нельзя отметить в отношении удовлетворительных исходов. По-видимому, это различие следует объяснить различными критериями, положенными в основу оценки результатов лечения.

У наших 5 больных с желудочно-кишечным анастомозом различной давности в клинической картине спаечной болезни преобладали симптомы, характерные для стеноза желудочно-кишечного соустья. При проведении тканевого лечения у этой группы больных мы рассчитывали на благоприятное влияние биогенных стимуляторов на рубцовые процессы в области соустья. Мы рассматривали тканевое лечение как предварительную, подготовительную терапию перед лапаротомией. Полученные же результаты после тканевого лечения превзошли наши ожидания. У 3 больных тканевое лечение оказалось настолько успешным, что мы имеем основание рекомендовать тканевое лечение больным со стенозом желудочно-кишечного анастомоза и только в случае неуспеха предлагать оперативное лечение. Весьма успешной оказалась тканевая терапия при спаечной болезни, сопровождающейся воспалительным инфильтратом. У части больных (12) инфильтрат существовал в течение довольно продолжительного вре-

мени, а у некоторых больных рецидивировал, обуславливая обострение спаечного процесса брюшной полости.

В процессе наблюдения за больными мы убедились, что у 11 больных под влиянием тканевого лечения кожный послеоперационный рубец становился более мягким, более податливым. Иногда на это изменение рубца обращали наше внимание сами больные.

Но не только на рубцовоизмененные ткани влияют биогенные стимуляторы. Они оказывают влияние на весь организм, улучшают его тонус, повышают бодрость у пожилых людей, повышают работоспособность у ослабленных больных.

Наши наблюдения свидетельствуют, что тканевое лечение оказывает несомненное оздоровительное влияние на весь организм.

У некоторой части больных, получивших тканевое лечение, при рентгенологическом обследовании наблюдалось изменение в сторону улучшения подвижности кишечника через различные сроки. Клинический успех тканевого лечения при спаечной болезни брюшной полости нами наблюдался у большинства больных уже в конце курса лечения (3 подсадки), а у некоторых резкий перелом в сторону улучшения наблюдался после одной подсадки. У 14 больных для получения благоприятного результата пришлось провести повторное тканевое лечение. В упорных, не поддающихся лечению случаях вполне показано сочетание тканевого лечения с другими видами терапии. Мы с успехом комбинировали тканевое лечение с новокаиновой блокадой, гемотрансфузией, с внутривенным вливанием бромистого натрия. После тканевого лечения на фоне брома наблюдались хорошие ближайшие результаты у 17 и вполне удовлетворительные у 8 больных. Обращают на себя внимание хорошие результаты у 3 больных, которые после комбинированного лечения отмечали приток свежих сил, бодрость, повышение трудоспособности. И как показало дальнейшее наблюдение за больными, такой результат лечения оказался стойким.

Ввиду того, что данных о морфологических изменениях ткани внутрибрюшных сращений под влиянием тканевого лечения мы в литературе не нашли, мы решили изучить эти изменения спаек на животных. У собак была применена довольно простая методика, заключающаяся в подшивании желудка к передней брюшной стенке после предварительного нанесения легких экскориаций на серозу желудка к серозу париетальной брюшины.

Концы фиксирующей шелковой нити выводились через всю толщу брюшной стенки и связывались над марлевым валиком. Спустя 7 суток нитка удалялась.

У 19 выживших собак получены хорошо выраженные спайки на месте фиксации желудка. Кроме того, образовалось довольно значительное количество спаек, состоящих в основном из ткани саль-

ника. Сроки существования спаек до применения тканевого лечения различны: у 5 собак – от 11 до 14 месяцев, у 4 – от 7,5 до 9,5 месяцев, у 5 – от 4,5 до 6,5 месяцев, у 5 собак – от 2,5 до 3 месяцев.

Все собаки получили по 3 подсадки консервированной ткани плаценты по Филатову В. П. Морфологические изменения спаек изучались спустя 60–70 дней после проведенного тканевого лечения. Под влиянием тканевого лечения наблюдались количественные и качественные изменения спаек. Структурные изменения спаек выражались в упорядочении коллагеновых и эластических волокон. Волокна приобретали фибриллярный характер, становились вытянутыми в одном направлении, что приводило к удлинению спаек.

Хорошо выражена после тканевого лечения регенерация большого числа тонкостенных, обычно расширенных, переполненных кровью сосудов. Довольно часто после тканевого лечения в спайках обнаруживалась клеточная инфильтрация, пролиферация гистиоцитарных элементов. Создавались таким образом условия для разрыхления ткани спайки.

У контрольных же собак спайки состояли из фиброзной соединительной ткани, бедной клеточными элементами с хорошо выраженными признаками гиалиноза, при весьма скудном количестве кровеносных сосудов.

Нами уже указывалось, что спайки брюшной полости имеют тенденцию к растяжению, последующему истончению и разрыву под влиянием целого ряда факторов (перистальтика кишечника, дыхательные экскурсии диафрагмы). Подтверждением такого положения могут служить не только клинические наблюдения, но и данные вскрытия.

На секции собак с большим сроком существования спаечного процесса в брюшной полости обнаруживается меньшее количество послеоперационных сращений и сформированных тяжей по сравнению с тем, что мы находили у собак, перенесших лапаротомию 3–4 месяца тому назад. Устранением или смягчением болевой реакции организма, усилением сосудистых изменений тканевое лечение увеличивает тенденцию к растягиванию и ускорению наступления разрыва спаек и последующего рассасывания их.

Морфологическое изучение изменения структуры спаек после тканевого лечения убеждает нас в такой возможности.

Консервативная тактика при лечении спаечной болезни брюшной полости выработалась на основании опыта хирургов, показывающего, что после повторной лапаротомии спаечный процесс в брюшной полости развивается еще более интенсивно, и больные в клинику возвращаются с еще более тягостными симптомами спаечной болезни. Но иногда хирурги вынуждены идти на оперативное вмешательство, будучи его принципиальными противниками. В этих случаях пока-

зано использование всех средств и приемов для предупреждения или хотя бы для ослабления развития последующего за операцией спаечного процесса.

В случае вынужденного по характеру заболевания удаления больших участков брюшины и невозможности последующей перитонизации их позволительно оставлять их без пластического закрытия. Хирург не должен останавливаться перед радикальным удалением злокачественной опухоли из-за боязни, что не удастся перитонизировать большой дефект брюшинного покрова.

Мы экспериментально установили возможность образования соединительнотканной мембраны на обнаженной от брюшины части брюшной стенки у собак. Наличие рубцовой поверхности на месте дефекта говорит и о возможности превращения соединительной ткани в элементы, способные образовать такую гладкую мембрану.

Наиболее эффективным приемом для предупреждения развития спаек является метод тщательной перитонизации всех обнаженных от серозного покрова участков брюшины.

Следует широко пользоваться приемом закрытия дефектов серозы кишечника при помощи складки брыжейки или при помощи сальника. Свободная пластика при помощи подкожной жировой клетчатки, амниона не получила широкого распространения.

Из всех предложенных средств для предупреждения образования спаек заслуживает внимания применение папаина, поскольку он является как бы дополнением к недостающему нормальному количеству протеолитического энзима в брюшной полости.

Использование для профилактики сращений животного и растительного масла, глюкозы, гипертонических растворов соли, пепсина, гирудина, гепарина, гумми-арабика, цитрат-натрия, вдувания в брюшную полость воздуха не оправдало себя при практическом применении. А применение некоторых из перечисленных средств связано с возможностью тяжелых осложнений и даже с возможностью смертельного исхода.

Следует считать доказанным, что основным условием предупреждения возможного образования спаек являются нежное, бережное отношение к тканям, применение самой тщательной перитонизации, герметический шов брюшины стенки живота, отказ от малых разрезов брюшной стенки, отказ от пользования острыми крючками во время лапаротомии. Необходимо избегать пользоваться антисептическими веществами, тальком, которые могут попасть в брюшную полость с перчаток, рук хирурга.

Клиницист должен широко использовать все приемы, способствующие раннему и энергичному возбуждению кишечной перистальтики в послеоперационном периоде.

Выводы

1. Высокий процент летальности (от 18,8 до 35,5%), большой процент потери трудоспособности (30%) после операций по поводу непроходимости кишечника на почве спаек, большое число больных со спаечной болезнью брюшной полости, частые рецидивы спаечной болезни, снижение трудоспособности людей наиболее активного возраста – все это говорит об актуальности проблемы спаечной болезни брюшной полости.

2. В происхождении спаечного процесса в брюшной полости имеет значение сумма факторов: травма брюшины, инфекция и инородные тела. Спайки могут возникать и после асептически проведенных операций.

3. Скопившаяся в свободной брюшной полости кровь не предупреждает возникновения спаек.

4. С течением времени количество спаек постепенно уменьшается. Это уменьшение можно объяснить тенденцией спаек к растяжению и последующему разрыву под влиянием перистальтики и дыхательных экскурсий диафрагмы. Часть спаек остается постоянной и клинически проявляется через различный, нередко продолжительный период времени.

5. В спаечный процесс вовлекаются не только брюшина, сальник, но и желудок и брюшная стенка. У подопытных собак наблюдается вращение соединительной ткани спайки в мышечную стенку желудка, что ведет к дистрофическим процессам в гладких мышцах, к склерозу подслизистого слоя, к деформации желудка.

6. В стабильных спайках наблюдаются структурные изменения, выражающиеся в упорядочении коллагенов и эластической ткани. Волокна соединительной ткани становятся вытянутыми в одном направлении. Кровеносных сосудов становится меньше. Эластической ткани больше в спайках большого срока существования и меньше в «молодых» спайках. Гистиоцитарная пролиферация наблюдается в спайках различных сроков существования. Она является показателем активности мезенхимы, свидетельством продолжающегося развития спаечного процесса.

7. В препаратах спаек находится много нервов с выраженными признаками дистрофии. В результате этих изменений могут возникать извращенные импульсы, которые могут вызвать судорожные сокращения кишечника и усиление болевых ощущений в животе.

8. Спаечный процесс брюшной полости встречается чаще всего после операции по поводу аппендицита, кишечной непроходимости и гинекологических заболеваний.

9. О спаечной болезни брюшной полости можно говорить только при том условии, когда спаечный процесс сопровождается функцио-

нальными расстройствами, а у части больных и морфологическими изменениями.

10. Из 354 наблюдений спаечной болезни брюшной полости 44 человека перенесли повторно 2–3 операции. Спаечная болезнь чаще всего развивается через срок от 1 до 6 месяцев и от 1 года до 3 лет. Но наблюдались случаи, где клинические явления спаечной болезни возникали через весьма продолжительные сроки (от 10 до 32 лет).

11. Основными симптомами спаечной болезни без нарушения функции кишечника являются: боль (100%), вздутие живота (45%), рвота (24,3%), временная задержка стула и газов (20%). Рентгенологический метод исследования больного дает возможность при спаечной болезни диагностировать содружественные изменения со стороны кишечника в виде атонически-спастической дискинезии.

12. Послеоперационные спайки представляли значительное разнообразие, но преобладали множественные плоскостные спайки.

13. Выбор консервативного лечения в виде тканевого лечения при спаечной болезни брюшной полости основан на опыте различных авторов, показавших преимущественно тканевого лечения при заболеваниях, в основе которых лежат рубцовые процессы.

14. Максимальный подъем электропроводности экстрактов, применяемых для лечения тканей, в наших опытах наблюдался на VII и IX день консервации. Это дает основание говорить об ионной природе биогенных стимуляторов. Максимальное увеличение способности к размножению дрожжей с экстрактами различных тканей в наших опытах наблюдалось в течение от VI до X дня консервации.

15. Осложнения в виде кожного зуда, покраснения вокруг места подсадки, локальной болезненности мы объясняем аллергической реакцией. На этом основании считаем целесообразным пользоваться безбелковыми препаратами.

16. Ближайшие хорошие результаты тканевого лечения спаечной болезни наблюдались в 54,92%, удовлетворительные – в 41,45% неудовлетворительные – в 3,63% наблюдений. Отдаленные результаты учитывались через срок от 8 месяцев до 2,5 лет. Хорошие результаты получены в 49,63%, удовлетворительные – в 32,6%, неудовлетворительные – в 17,77% всех наблюдений.

17. В механизме тканевого лечения следует учитывать влияние биогенных стимуляторов на нервную систему, выражающееся в обезболивании, в выравнивании трофических расстройств благодаря изменению обменных процессов (повышение содержания общего белка в крови и увеличение А /Г коэффициента). При хорошем эффекте тканевого лечения наблюдалось повышение уровня каталазы в 69% и при удовлетворительном результате – в 63,23% наблюдений. Кривые уровня каталазы и протеазы в большинстве случаев параллельны.

18. Тканевая терапия на фоне брома весьма эффективна. Особенно благоприятные результаты в отношении общего состояния получены у лиц пожилого возраста.

19. Под влиянием тканевого лечения уменьшается количество спаек. Структурные изменения выражаются в упорядочении коллагеновых и эластических волокон. Волокна приобретают фибриллярный характер, становятся вытянутыми в одном направлении. Хорошо выраженная регенерация сосудов спайки после тканевого лечения характеризуется появлением большого числа тонкостенных, обычно расширенных, переполненных кровью сосудов, а также появлением клеточной инфильтрации, пролиферации клеточных элементов. Таким образом, после тканевого лечения создаются условия для разрыхления спаек.

20. Устранением или смягчением болевой реакции организма, разрыхлением соединительной ткани тканевое лечение повышает тенденцию спаек к растяжению и последующему разрыву.

21. Вопросу профилактики послеоперационных сращений хирургами уделяется недостаточно внимания, тогда как целым рядом простых мероприятий можно намного сократить количество послеоперационных осложнений в виде спаечной болезни брюшной полости.

Печатные работы по материалам диссертации

1. Тканевая терапия спаечных процессов брюшной полости. Хирургия № 4, 1956 год.

2. Спаечная непроходимость по материалам клиники общей хирургии Днепропетровского медицинского института. Сборник, посвященный 70-летию заслужен. деятеля науки, проф. Д. А. Василенко. 1955 г.

3. Тканевая терапия спаечных процессов брюшной полости. Zentralblatt fur Chirurgie 1956, № 4.

4. Непроходимость кишечника на почве спаек по материалам хирургической клиники.

Тезисы докладов XVI итоговой научной конференции медицинского института. 1954 г. Днепропетровск.

Ф.М. ОРУНКАЕВА

**Тканевая терапия
некоторых хирургических
заболеваний
по методу
академика В.П. Филатова**

(Клинико-экспериментальное исследование)

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Алма-Ата 1954

Кафедра госпитальной хирургии Казахского государственного медицинского института им. В.М. Молотова.

Научный руководитель:

В.В. Зикеев, заслуженный деятель науки Казахской ССР, заведующий кафедрой, доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

А.В. Райз, доктор медицинских наук, профессор

В.С. Ефимова, кандидат медицинских наук

Проблема тканевой терапии возникла в 1933 году, когда В. П. Филатов опубликовал свои первые работы по применению консервированных органических тканей в виде подсадок под кожу, с целью усиления регенеративных процессов в организме больного.

Метод тканевой терапии сразу привлек к себе внимание врачей, за 20 лет своего существования получил широкое распространение при лечении различных заболеваний, что привело к накоплению очень большого опыта и возникновению обширной литературы по этому вопросу.

В настоящее время лечебная ценность метода доказана, уяснена сущность действия тканевых подсадок на организм, уточняются показания к его применению и условия, содействующие получению наилучшего лечебного эффекта, а также химический состав.

Настоящая работа имеет целью подытожить накопленный клиникой опыт лечения подсадкой тканей по классическому методу академика В. И. Филатова таких хирургических заболеваний, как язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, трофические язвы нижних конечностей и облитерирующий эндартериит.

Наши наблюдения касаются 266 больных, которые распределяются следующим образом:

1. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки – 216 человек.

2. Трофические язвы нижних конечностей – 24 человека.

3. Облитерирующий эндартериит – 26 человек.

Преобладающее число этих больных лечились тканевыми подсадками амбулаторно в условиях объединенной поликлиники.

Для амбулаторного лечения отбирались только те больные, у которых диагноз был установлен с максимальной объективной и субъективной точностью: учитывались субъективные жалобы больных, данные объективного клинического исследования, лабораторные и рентгенологические данные. Одновременно мы поставили своей задачей изучить группу больных с облитерирующим эндартериитом в различных стадиях заболевания (по классификации В. З. Салищева) более детально. Группа в 20 больных облитерирующим эндартериитом подвергалась стационарному наблюдению и исследованию в клинике.

Заболевание облитерирующим эндартериитом характеризуется не только различными степенями недостаточности кровообращения в периферических отделах конечностей, но и различными физико-химическими сдвигами и нарушением обмена веществ, обусловленными тягостными болевыми раздражениями, исходящими из очага заболевания.

М. М. Губергриц, исследуя химические сдвиги при боли, пришел к заключению, что боль нарушает не только функцию печени, но наряду

с этим изменяет состояние всех клеток организма. Эта функция может быть оценена реакцией Таката – Ара, которая тесно связана с наличием функциональных и анатомических изменений в печени.

Для характеристики местных вегетативных расстройств эта группа больных обследовалась капилляроскопически.

Для изучения сдвигов в водно-солевом обмене проба на гидрофильность тканей МакКлюра – Олдрича. Также у этих больных определялось содержание калия и кальция в крови.

Таким образом, помимо общеклинического обследования, эта группа больных облитерирующим эндартериитом как до, так и после курса лечения тканевыми подсадками подвергалась капилляроскопии с целью определения местных вегетативных расстройств, а также определялось содержание калия и кальция в крови и проводились реакции Таката – Ара и МакКлюра – Олдрича с целью проследить изменения обмена, возникающие у больных с облитерирующим эндартериитом.

Подсадочный материал готовился нами из кожи, взятой у других больных во время операции грыжесечения, аппендэктомии и т. п. в сухую стерильную чашку Петри. Эти кусочки затем консервировались в холодильнике при температуре $+2^{\circ}$ - 4° в течение 7 суток и в день подсадки автоклавировались при температуре $+120^{\circ}$ и при 1–2 атмосферы давления.

Операция подсадки ткани проводилась асептически в одинаковых условиях в количестве 1,0 грамма консервированной кожи (без подкожно-жирового слоя) на боковой поверхности груди на уровне 5–6-го ребер по передней подмышечной линии, и у некоторых на наружной поверхности голени больной конечности. При разной локализации подсадок терапевтический эффект получался одинаковым. Этим подтверждается мнение В. П. Филатова, что место подсадки ткани какого-либо значения не имеет и что подсаженная ткань действует на весь организм.

Подсадки ткани проводились в среднем 2–4 раза на курс лечения с интервалами в 2–3 недели в зависимости от стадии и течения патологического процесса. Некоторым больным были проведены курсы в 5, 6, 7, 8 или 9 подсадок. Осложнений со стороны операционной раны мы не наблюдали.

На основании своих наблюдений мы приходим к заключению, что для получения терапевтического эффекта достаточны курсы в 2–4 подсадки с интервалами между отдельными подсадками в 2–3 недели.

Удлинение курса подсадок не только не приносило пользы нашим больным, но и ухудшало, т. е. обостряло течение болезни без последующего положительного терапевтического эффекта.

Мы считаем целесообразным, в случае малой эффективности лечения, делать после 4–5 подсадок перерыв на 3 месяца, а затем снова начинать курс тканевых подсадок. Это вытекает из физиологического учения И. П. Павлова: многократное раздражение центральной нервной системы с периферии меняет реакцию организма и создает условия для извращения ее в нежелательном смысле. «Все раздражения, – писал И. П. Павлов, – оставляют большие или меньшие следы, во всех отделах нервной системы мы встречаемся с явлениями так называемого последствия».

Эти следовые последствия раздражения играют роль в определении последующей реакции на действие нового раздражения, причем чрезмерное раздражение может перейти в угнетение функции центральной нервной системы с нежелательным для лечения эффектом.

Больные с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки (всего 216 человек) поступали к нам на лечение в поликлинику в период обострения болезни.

Мужчин было под наблюдением – 155, женщин – 61, все в возрасте от 17 до 75 лет.

Давность заболевания – от 9 месяцев до 13 лет.

Учитывая различные результаты лечения язвенной болезни при лечении тканевыми подсадками, мы разделили больных на 3 группы, в зависимости от непосредственных результатов лечения.

Хорошие результаты получены у 97 больных, удовлетворительные – у 94 и без стойкого улучшения – у 25 больных (из общего числа в 216 больных).

216 больным язвенной болезнью было в общей сложности сделано 812 подсадок по методу академика В. П. Филатова.

Для сравнения действия подсаженной ткани некоторым больным подсаживалась ткань пуповины, селезенки, надпочечника, яичка. У нас создалось впечатление, что специфичность подсаженной ткани роли не играет.

Некоторые авторы при лечении тканевыми подсадками язвенной болезни отмечают прекращение болей, диспепсических явлений у больных уже в первые часы после подсадки.

Мы у 216 леченных нами больных не могли отметить этого. Больные указывали, что боли начинали ослабевать и постепенно проходили начиная с 3–4-го дня после подсадки.

По нашим данным, при лечении тканевыми подсадками язвенной болезни возраст больного и длительность заболевания не являются противопоказанием и не служат препятствием к получению терапевтического эффекта.

Тканевая подсадка может быть применена как в стадии обострения процесса язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, так и в стадии затихания.

Больных с трофическими язвами конечностей было под нашим наблюдением 24, из них мужчин – 8, женщин – 16. Все были в возрасте от 18 до 75 лет, с давностью заболевания от 1 года до 10 лет.

У 20 больных в анамнезе были разнообразные глубокие механические повреждения, что повело к возникновению трофических язв.

У 3 больных были трофические язвы на почве варикозного расширения вен, у 1 больного – после ожога.

Язвенные поверхности, размерами от 1х1,5 см до 8х9,5 см, располагались в области голени у 15 больных, на стопе – у 5 больных и на культе нижней трети бедра – у 2 больных.

Язвенные поверхности имели обычный некробиотический вид, без склонности к выполнению свежими грануляциями и к эпителизации с краев. Трофические расстройства в окружности язвы выражались в виде отека, сухости и атрофии кожи.

В соответствии с непосредственными результатами лечения тканевыми подсадками больные были разделены на 3 группы: с хорошим, удовлетворительным и неудовлетворительным результатом лечения.

Из 45 больных с локализацией язвы на голени у 13 получен хороший (полное стойкое заживление), у 1 – удовлетворительный (улучшение) результат, и у одного эффект не достигнут (с варикозной язвой голени).

Из 5 больных, у которых язва локализовалась на стопе, хороший результат лечения достигнут у четырех (стойкое рубцевание), удовлетворительный – у одного (стойкое исчезновение болей и уменьшение язвенной поверхности).

В области голеностопного сустава язва располагалась у 4 больных, из которых хороший результат лечения получен у трех больных, удовлетворительный – у одного.

В противоположность другим авторам (Сосняков, Афанасьев и Хохлов) мы не наблюдали усиления болей, а также усиления сокращения язвенной поверхности в первые дни после подсадки.

Больные отмечали уменьшение болей через 2–3 дня после подсадки. Оживление грануляции начиналось с 6–7-го дня: грануляции становились сочными, красными, происходила краевая эпителизация и язва постепенно зарубцовывалась, причем старые рубцы размягчались.

Из 26 лечившихся тканевыми подсадками больных облитерирующим эндартериитом 20 были госпитализированы и лечились в стационарных условиях. Амбулаторно пользовались шесть больных с более легкими, начальными формами заболевания.

Госпитализированные больные были в возрасте от 28 до 62 лет. Из них было мужчин 19 человек и одна женщина. Участников войны (В. Отечественной, Гражданской) – 14. Давность заболевания от 1 года до 17 лет. У части наших больных диагноз устанавливался с большим

опозданием, и они лечились долгое время от ревматизма, тромбоза и других заболеваний.

В стационар больные облитерирующим эндартериитом поступали с выраженными клиническими проявлениями этого заболевания, но симптомы болезни у одних развивались быстро, у других постепенно, что надо связать как с особенностями организма, так и с условиями труда и быта (работа стоя и на холоде, промокание ног).

Больные поступали в клинику в период обострения болезни, на высоте болей с отсутствием пульса в артериях стопы и подколенной артерии, с более или менее выраженными местными изменениями.

Подсадки производились по изложенной выше методике. Одновременно больные лечились тепловыми физиотерапевтическими процедурами, наркотиками, введением гипертонического раствора глюкозы и прочее.

Прекращение, ослабление основного симптома болезни – боли отмечались у большинства наших больных через 1–2 недели после начала лечения, при потеплении стоп.

У некоторых больных в первые дни после подсадки ткани наступало обострение процесса.

Восстановление пульса у некоторых своих больных мы отмечали через месяц и больше.

Непосредственным хорошим результатом лечения считалось исчезновение болей, прекращение местных явлений и улучшение состояния капилляров при отсутствии или слабой пульсации на периферических сосудах пораженной конечности.

К отдаленным хорошим результатам отнесены больные с вышеуказанными признаками и с появлением пульсации сосудов на периферии пораженной конечности.

Непосредственным улучшением считалось уменьшение болей и улучшение местных явлений.

Непосредственные хорошие результаты получены у 14 наших больных, отдаленные хорошие результаты, прослеженные в сроки от 2 месяцев до 18 месяцев после курса лечения, – у 15 больных.

Непосредственное улучшение отмечено у 6 больных, из них один через 2 месяца, другой через 1,5 месяца поступили с резким обострением.

Капилляроскопия у наших больных давала различную картину в зависимости от стадии болезни.

Основные изменения капиллярного кровообращения отмечались, главным образом, на пораженной конечности, и в меньшей степени и на других конечностях.

В I–II стадии болезни через 1–2 дня после подсадки ткани картина капилляров улучшалась и при последующих подсадках прогрессивно продолжала улучшаться.

В III–IV стадии облитерирующего эндартериита картина при капилляроскопии заметно улучшалась вплоть до восстановления капиллярного кровообращения.

У 18 больных улучшение последнего стойко сохранялось при наблюдении в течение до 17 месяцев.

У упомянутых двух больных III–IV стадии с обострением болезни после улучшения от курса тканевых подсадок капилляроскопически наблюдалось ухудшение состояния вновь образованных капиллярных петель.

По нашим данным, у шести больных облитерирующим эндартериитом I–II стадии, у которых отмечены заболевания, сопровождающиеся изменениями печени, положительная реакция Таката – Ара получены как до, так и после курса тканевых подсадок. У остальных 8 больных этой группы бывшая до подсадки отрицательной реакция Таката – Ара осталась отрицательной и после окончания курса лечения.

У шести больных с III–IV стадией облитерирующего эндартериита реакция Таката – Ара была положительной до и после тканевой подсадки и при отсутствии указаний на другие заболевания, связанные с печенью. Устойчивость положительной реакции Таката – Ара после окончания тканевого лечения при III–IV стадии заболевания, вероятно, объясняется имеющимися прочными патологическими интеррецептивными связями. Наш опыт показывает, что тканевая терапия облитерирующего эндартериита в начальной стадии заболевания наиболее эффективна.

Содержание калия в сыворотке крови у большинства наших больных облитерирующим эндартериитом было в пределах нормы как до курса тканевых подсадок, так и после.

Наши исследования количества кальция в сыворотке крови у больных облитерирующим эндартериитом показали, что из 20 больных до лечения подсадками уровень кальция был повышен у 3 больных и понижен у 6 больных. После окончания курса лечения содержание кальция выровнялось и пришло к норме.

По литературным данным, при проведении пробы МакКлюра – Олдрича в нормальных условиях рассасывание образованной папулы происходит в течение 40–60 минут. При наличии явлений повышенной возбудимости симпатической нервной системы рассасывание замедляется и может длиться до 2–3 часов.

У всех наших 20 больных облитерирующим эндартериитом различной стадии при поступлении время рассасывания папулы было замедлено (от 1 часа 35 минут до 2 часов 55 минут).

После курса тканевых подсадок у 12 больных с облитерирующим эндартериитом I–II стадии время рассасывания приблизилось к норме (от 0 час 57 минут до 1 часа 15 минут).

У 8 больных с III–IV стадий заболевания после курса подсадок время рассасывания папулы осталось замедленным (от 1 часа 45 минут до 2 часов).

Приближение времени рассасывания папулы к нормальным цифрам у первой группы больных свидетельствует о восстановлении после тканевой терапии водно-солевого обмена, что объясняется понижением возбудимости симпатической нервной системы. Это подтверждается улучшением капиллярного кровообращения, отмеченным нами у этой группы при капилляроскопии.

В процессе работы мы обратили внимание, что у больных, где подсаженная ткань рассасывалась медленно, эффект подсадки был менее выражен, а где рассасывание шло лучше – быстрее наступало стойкое улучшение.

Это поставило перед нами задачу изучить динамику морфологических изменений консервированной и автоклавированной кожи при подсадке по методу академика В. П. Филатова.

Опыты были поставлены на 20 кроликах с иссечением и изучением подсаженной ткани через 10, 20, 30, 45 и 60 дней.

Наши микроскопические исследования показали, что подсадочный материал – кожа здорового кролика при консервации и автоклавировании ее по методу академика В. П. Филатова почти не изменяется.

Подсадка трансплантата под кожу здорового кролика сопровождается постепенной гомогенизацией и рассасыванием препарата и замещением его грануляционной тканью различной степени зрелости. Это сопровождается реактивными изменениями в окружающей трансплантат ткани у кролика-реципиента, что выражается в гиперемии, клеточной пролиферации и образованием у большинства животных начиная с 4-й недели соединительнотканной капсулы вокруг трансплантата. Рассасывание и замещение трансплантата соединительной тканью и образование вокруг имплантата соединительнотканной капсулы происходит, по нашим наблюдениям, у различных животных с различной интенсивностью, в зависимости от индивидуальности случая, до 20–30 дней после подсадки. Поэтому мы считаем целесообразным производить повторные подсадки с промежутками в 2–3 недели, что обеспечивает лучшее воздействие на организм биогенных стимуляторов.

На основании вышеизложенных данных мы пришли к следующим выводам:

1. Метод тканевой подсадки по академику В. П. Филатову дал положительный эффект при лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (в 88,4%), облитерирующего эндартериита и трофических язв конечностей различной этиологии.

2. Капилляроскопические исследования больных облитерирую-

щим эндартериитом показало, что лечение тканевыми подсадками дает стойкое улучшение капиллярного кровообращения. Наблюдение у отдельных больных велось в течение 17 месяцев.

3. Изменчивое содержание кальция в крови у большинства больных облитерирующим эндартериитом после курса тканевых подсадов имело тенденцию к нормализации.

4. У больных, страдающих облитерирующим эндартериитом в III–IV стадиях болезни реакция Таката – Ара устойчиво положительна как до, так и после проведенного курса тканевых подсадов.

В I–II стадии болезни указанная реакция при отсутствии заболевания печени отрицательна.

5. Проба на гидрофильность тканей МакКлюра – Олдрича у всех больных облитерирующим эндартериитом до лечения тканевыми подсадками замедлена (от 1 часа 15 минут). При облитерирующем эндартериите III–IV степени курс тканевых подсадов не привел к нормализации срока рассасывания папулы.

6. Между эффективностью тканевой подсадки и сроком рассасывания трансплантата существует прямое соотношение.

Гистологические исследования трансплантата и окружающих его тканей показали, что на четвертой неделе трансплантат окружается соединительнотканной капсулой и сам трансплантат разрушается растущей грануляционной тканью.

7. В ранние сроки после тканевой подсадки (до 10–20 дней) трансплантат гистологически мало изменен, поэтому целесообразно производить повторные тканевые подсадки с промежутками через 2–3 недели. Это обеспечивает лучшее воздействие на организм биогенных стимуляторов.

8. Возраст больного и длительность заболевания не служат препятствием к получению в некоторых случаях положительного терапевтического эффекта.

9. При лечении тканевыми подсадками одновременное применение, по показаниям, физических методов лечения не сказывается отрицательно на эффективности тканевой терапии.

**ТКАНЕВАЯ ТЕРАПИЯ.
ПЛАЦЕНТА**

Раздел VIII

УРОЛОГИЯ

П.З. КОГАН

**Тканевая терапия
при некоторых заболеваниях
органов мочеполовой системы**

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Харьков 1947

Урологическое отделение 2-й клинической больницы

Научный руководитель:

И.И. Маклецов, директор кафедры урологии Всеукраинского института усовершенствования врачей, профессор, доктор медицины

Введение

Термином «тканевая терапия» академик В. П. Филатов обозначает предложенный им метод введения в организм с лечебной целью животной или растительной ткани в чистом либо измененном виде, предварительно поставленной в неблагоприятные условия, нарушающие ее нормальную функцию, но вместе с тем не приводящие ткань к смерти.

По мнению Филатова, такие ткани вызывают ответную реакцию организма и последующее накопление веществ, являющихся стимуляторами метаболизма клеток реципиента, вследствие чего повышается реактивность последнего.

Доказано, что ткани содержат гормонально-биологические вещества, благоприятно действующие как стимуляторы на весь организм, в частности на ретикуло-эндотелиальный аппарат.

Предложенное Филатовым и разработанное им и его школой лечение свежими, а впоследствии и консервированными тканями ауто-, гомо-и гетерогенного происхождения явилось для медицины новым биологическим методом терапевтического воздействия на местные и общие патологические процессы в человеческом организме и приобрело большую популярность в СССР и в зарубежных странах.

Параллельно с развитием учения о тканевой терапии изыскиваются пути к упрощению методов изготовления тканевых препаратов.

Проблеме тканевой терапии посвящено много работ авторитетных ученых и клиницистов. Большинство этих работ – клинические наблюдения над больными и ранеными, длительно не поддававшимися обычным методам лечения.

Имеются и экспериментальные работы, но в ограниченном количестве, поэтому вопрос о тканевой терапии еще недостаточно изучен. Не разработаны самые основные элементы, являющиеся сущностью этого вопроса, – механизм действия тканей на больной организм и на очаг заболевания, показания к их применению. Что касается дозировки, то, кроме некоторых тканей, предложенных Н. С. Харченко, все они применяются без всякой или без точной дозировки, что является огромным недостатком.

Большинство авторов отмечают блестящее лечебное действие тканей и видят в них могучий фактор, повышающий защитные силы организма. Однако есть авторы, настроенные весьма пессимистически, в лучшем случае воздерживающиеся от положительных отзывов и ставящие эффективность тканевой терапии под сомнение.

Но мы учли, что, увлекаясь новыми методами лечения, их часто применяют при таких заболеваниях, при которых они не показаны, и получаемые в таких случаях отрицательные результаты относят за счет самого метода, незаслуженно компрометируя его. Примером этого

может служить применение сульфамидных препаратов – стрептоцида, сульфидина и биохимических препаратов – антибиотиков. Правда, полоса увлечения ими прошла, на сульфамидные препараты установилась некоторая точка время, начинает она устанавливаться и на антибиотики; очевидно, такая же участь ждет и тканевую терапию.

Изучение действия тканей при мочеполовых заболеваниях представляет достаточные затруднения, так как по данному вопросу, кроме находящейся в печати работы И. М. Чернышева, нет ни клинических, ни экспериментальных работ. Несмотря на это, мы решили испытать действие тканевой терапии при заболеваниях мочеполовой системы в нашей клинике.

Особое внимание мы обратили на выбор ткани, так как весьма положительные отзывы имелись о многих из них, применявшихся с заманчивыми результатами.

По предложению руководителей отделения профессора И. И. Маклецова и доктора медицины Г. Я. Аланина из многочисленных видов применяющихся с лечебной целью тканей мы остановились на сухой плаценте, предложенной профессором Н. С. Харченко, так как она наиболее практична и наиболее соответствует всем предъявляемым требованиям, как-то: удобна для амбулаторного и стационарного применения, обладает достаточной стерильностью и определенным весом, а следовательно, подается дозировка, что имеет огромное значение. Кроме того, по многочисленным материалам известно, что сухая женская плацента, консервированная по методу Н. С. Харченко, оказывает выраженное терапевтическое действие не только на местный патологический процесс, но и на общее состояние организма (Выдрин, Фабрикант, Меркулов и др.)

Темой нашей работы является изучение действия сухой плаценты при циститах, эпидидимитах, длительно не заживающих мочевых свищах, простатитах и гипертрофии простаты.

В качестве показателя для определения изменений реактивности организма под влиянием введения сухой плаценты мы избрали функцию активной мезенхимы, которую мы контролировали кожной реакцией по Кауфману. Из наших наблюдений мы исключили больных, страдающих какими-либо сопутствующими клинически выраженными заболеваниями, кормящих матерей и беременных, так как известно, что эти факторы могут влиять на местные воспалительные проявления и на функцию активной мезенхимы.

Для углубленного изучения действия сухой плаценты при указанных заболеваниях мы исследовали динамику содержимого кожного пузыря по Кауфману, клиническую картину крови, реакцию оседания эритроцитов, качественный анализ мочи, цистоскопическую картину и учитывали общее состояние больных.

Кроме того, для правильной оценки действия сухой плаценты мы сопоставили его, по литературным данным и по данным нашей клиники, с действием других методов лечения при этих же заболеваниях.

Как правило, у наблюдавшихся нами больных, независимо от тяжести заболевания (повышенная температура, гематурия и др.), в течение всего времени наблюдения никакие другие методы лечения не применялись.

Выводы

1) Тканевая терапия является мощным стимулирующим фактором при лечении многочисленных острых и хронических заболеваний.

2) Основоположником современной тканевой терапии является В. П. Филатов, разработавший учение о тканевой терапии, основы техники ее применения и предложивший гипотезу о механизме действия тканей.

3) Подсадка в подкожный карман сухой женской плаценты, предложенной профессором Н. С. Харченко, является простым и доступным методом, который может быть применен в любых условиях, амбулаторных и стационарных.

4) Сухая женская плацента строго дозирована, абсолютно стерильна, может храниться в любом месте и неограниченное время, чем отличается от других предложенных для лечения тканей (Филатов, Краузе и др.).

5) Подсадка сухой плаценты весьма эффективно действует на болевой симптом при циститах, эпидидимитах и других воспалительных процессах и ускоряет рассасывание воспалительных инфильтратов.

6) Применение подсадок при эпидидимитах имеет огромное практическое значение, так как весьма тяжелые больные не требуют при этом лечении никакого ухода и освобождаются от необходимости посещать лечебное учреждение в интервалах между подсадками. Уход за раной также не требуется.

7) При исследовании содержимого пузырьков, вызванных кантаридиновым пластырем (реакция Кауфмана), в большинстве случаев после подсадки сухой плаценты мы наблюдали повышение количества лимфогистиоцитарных элементов, совпадавшее с улучшением общего состояния.

8) Применение сухой плаценты при гипертрофии предстательной железы и мочевых свищах особого эффекта не оказывает.

9) Консервированная сухая женская плацента несомненно является значительным биологическим фактором, повышающим иммунологические свойства организма, и может быть рекомендована для применения при циститах и эпидидимитах и испробована при простатитах.

**ТКАНЕВАЯ ТЕРАПИЯ.
ПЛАЦЕНТА**

Раздел IX

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

М.Л. БЕККЕР

**Данные о влиянии подсадок
сухой плаценты
на некоторые процессы обмена
адреналина**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Харьков 1950

Кафедра биохимии Харьковского медицинского института

Тканевая терапия – большое, неоспоримое достижение советской медицинской науки. Автором ее является выдающийся советский ученый, академик Владимир Петрович Филатов.

В 1933 г. Филатов впервые применил пересадку трупной консервированной роговицы глаза для лечения бельма. Широко применяя этот метод лечения, Филатов и его сотрудники заметили, что пересадки трупной консервированной роговицы оказываются более действенными, чем пересадки роговицы, взятой от живого донора: просветление бельма наступало при этом чаще и было более полным. Было обнаружено, далее, стимулирующее влияние подсадок консервированной трупной роговицы на функцию здорового глаза, на весь организм.

Последнее обстоятельство побудило Филатова применить подсадки консервированных тканей и при заболеваниях, не связанных с патологией органа зрения. Лечение подсадками консервированных на холоду тканей волчанки, кожного лейшманиоза, трофических язв, язвенной болезни и др. дало в ряде случаев положительные результаты. Новый метод терапии прочно вошел в практику многих лечебных учреждений нашей страны.

Трудами клиницистов и теоретиков разработаны многочисленные показания к лечению подсадками, способы консервации тканей, методы их применения. Большое количество работ посвящено разработке вопросов о действующих началах тканевых препаратов и о механизме влияния их на организм. Академик Филатов считает, что подсадки действуют благодаря наличию в консервированных тканях особых стимулирующих веществ – «биогенных стимуляторов», которые накапливаются в последних в процессе консервации. Эти вещества образуются в тканях или в целом организме тогда, когда последние находятся в неблагоприятных для их существования условиях. Биогенные стимуляторы вызывают перестройку биохимических процессов в тканях, препятствуя их гибели. Образование стимулирующих веществ в тканях в процессе консервации доказано Филатовым и его сотрудниками. Другими неблагоприятными для существования тканей факторами являются высушивание их по методу проф. Харченко, воздействие на ткани хлорацидом (Краузе). По данным Филатова, Благовещенского, Журавской-Фикс и др., биогенные стимуляторы увеличивают активность протеолитических, окислительных и некоторых других ферментов.

Харченко придает определенное значение в механизме действия подсадок на организм содержащимся в сухих препаратах гормонам и витаминам.

Гамалея считал, что тканевые препараты действуют на проницаемость клеток за счет наличия в них свободной гиалуриновой кислоты.

Следует, однако, отметить, что вопрос о механизме действия тканевых препаратов на целостный организм до настоящего времени

не может считаться разрешенным, т. к. во всех исследованиях не уделялось внимания роли нервной системы в механизме действия подсадок, в частности, не разрабатывался и вопрос о влиянии подсадок на нейрогуморальные факторы. А между тем косвенные данные заставляют предполагать, что в механизме действия подсадок на организм ведущая роль принадлежит нервной системе. Так, обращает на себя внимание тот факт, что наилучший терапевтический эффект получается при тех заболеваниях, в патогенезе которых роль нервной системы выявляется особенно отчетливо. Таковы язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, трофические язвы, облитерирующий эндартериит, бронхиальная астма и др.

Прямых и систематических исследований о влиянии подсадок на нервную систему в литературе мы не встретили.

Мы предприняли исследование влияния подсадок сухих тканей на симпатико-адреналовую систему. Наше исследование, естественно, не может претендовать на полное раскрытие механизма действия подсадок на целостный организм, т. к. симпатико-адреналовая система не является обособленной системой, функционирующей вне связи с другими отделами нервной системы.

Деятельность ее регулируется высшим отделом центральной нервной системы – корой головного мозга, и только синтетическое изучение всех этих связей может привести к всестороннему раскрытию механизма действия подсадок. Исследование влияния подсадок на симпатико-адреналовую систему является лишь звеном в цепи исследований, посвященных действию подсадок консервированных тканей на организм через нервную систему.

В качестве показателя участия симпатико-адреналовой системы в механизме действия подсадок мы использовали данные о влиянии последних на некоторые процессы обмена адреналина. Трудami ряда исследователей (Чебаксаров, Утевский, Кибяков, Кеннон, Бакк и др.) доказано, что симпатическая и хромафинная системы представляют собой единый функциональный комплекс, единую симпатико-адреналовую систему. Связь между функциями симпатической и хромафинной систем проявляется, во-первых, в том, что действие адреналина на ряд органов идентично действию раздражения симпатического нерва этих органов; во-вторых, специфические вещества, участвующие в передаче симпатического нервного импульса – симпатины по своим физиологическим и химическим свойствам очень близки к адреналину; в-третьих, продукция адреналина надпочечниками и секреция его в кровь находятся под прямым контролем симпатической нервной системы; в-четвертых, адреналин, продуцируемый надпочечниками и другими хромафинными образованиями, является материалом для образования

симпатинов; и, наконец, в-пятых, симпатическая нервная система регулирует обмен адреналина в тканях. В процессе этого обмена и возникают, вероятно, химические передатчики симпатического нервного импульса – симпатины.

Все это дает нам право на основании изучения некоторых процессов обмена адреналина судить о функции симпатико-адреналовой системы и об участии последней в механизме действия подсадок.

Наше исследование состоит из двух частей – клинической и экспериментальной. Клинические исследования были проведены на группе больных язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки и трофическими язвами конечностей. У больных исследовалось влияние подсадок на содержание свободного и связанного адреналина в крови.

Экспериментальные исследования были проведены на кроликах. У последних определялось влияние подсадок на содержание свободного и связанного адреналина в крови, на содержание адреналина в надпочечниках, а также влияние подсадок на содержание глюкозы в крови и ход алиментарной гликемической кривой.

Методы исследований

Исследование свободного адреналина в крови проводилось адсорбционно-колориметрическим методом Шоу. Принцип метода заключается в том, что адреналин из безбелкового фильтрата крови адсорбируется на гидроокиси алюминия. Адсорбент затем растворяется, а освободившийся адреналин восстанавливает мышьяково-молибденовую кислоту в продукт синего цвета.

Интенсивность окраски пропорциональна концентрации адреналина в растворе и может быть сравниваема со стандартом в колориметре или фотометре. Мы для определений пользовались ступенчатым фотометром.

Связанный адреналин в крови определялся с помощью модификации метода Шоу, разработанной в лаборатории проф. Утевского: то же количество крови, что и для определения свободного адреналина, ставится в термостат при $t^{\circ}=37^{\circ}$ и $pH=7,36$ на 2 часа. При этом происходит частичный гидролиз белков крови, и связанный адреналин, если он имеется, освобождается. Дальнейшее определение проводится методом Шоу. По разнице между количеством адреналина в пробах после автолиза и до него определяется количество связанного адреналина.

Методика Шоу не является специфичной, т. к., по данным Рааба и др., на гидроокиси алюминия могут адсорбироваться все вещества, имеющие два фенольных радикала в бензойном кольце или гетероциклическом кольце, содержащем кислород; эти вещества были названы «хромогенами», т. к. все они дают окраску с мышьяково-молибде-

новой кислотой. Шоу заметил, что продукты, образующиеся в процессе окисления адреналина в щелочной среде, обладают большей редуцирующей силой, чем сам адреналин. На этом основании Шоу предложил т. н. «щелочную пробу», которая заключается в том, что из двух параллельных проб одну подвергают двухминутной обработке щелочью, а вторую нет. Если восстановление мышьякового реактива происходит в основном за счет адреналина, то отношение интенсивностей окраски в пробах, подвергнутых обработке щелочью, к таковой же в пробах, не обработанных щелочью («коэффициент специфичности»), должно быть не менее 1,8. Применение «щелочной пробы» дает возможность значительно увеличить специфичность и чувствительность метода определения адреналина, с другой стороны, применение этой пробы дает возможность изучать содержание адреналиноподобных продуктов, могущих быть промежуточными продуктами распада и синтеза адреналина.

В части наших исследований мы пользовались разработанной нами рационализацией адсорбционно-колориметрического метода Шоу. Рационализация касается первого этапа исследования – адсорбции адреналина и значительно упрощает технику работы.

Адреналин в надпочечниках определялся с помощью флюоресцентно-аналитического метода, разработанного в лаборатории профессора Утевского Френкелем. Принцип метода заключается в том, что адреналин из безбелкового фильтрата органа адсорбируется на гидроокиси алюминия и после элюции йодом подвергается в определенных условиях обработке щелочью, при этом образуется продукт, обладающий яблочно-зеленой флюоресценцией, интенсивность которой пропорциональна концентрации адреналина в растворе.

Сахар крови определялся методом Хагедорна и Йенсена.

Собственные исследования

Наши клинические исследования были проведены на 50 больных язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки и на 8 больных трофическими язвами конечностей.

У больных определялось содержание свободного и связанного адреналина в крови до подсадки. Это исследование дало следующие результаты: в крови 30 больных язвенной болезнью из 50 свободный адреналин отсутствовал вовсе, в крови 13 больных было обнаружено от 7 до 16 гамма % свободного адреналина и только у 7 больных было найдено 18–25 гамма % его.

Что касается связанного адреналина, то он был обнаружен в крови только 4 больных, причем у 3 из них свободного адреналина не сохранилось.

Под влиянием двухчасового автолиза количество свободного адреналина в крови больных язвенной болезнью, как правило, уменьшалось. Это указывает на нарушение стабилизирующих свойств крови по отношению к адреналину у этих больных.

Подсадки сухой плаценты (а в ряде случаев сухой селезенки) были произведены 42 больным. Исследование содержания свободного и связанного адреналина в крови у них производилось на 3-6-й день после подсадки и дало следующие результаты: при отсутствии или относительно низком содержании свободного адреналина в крови до подсадки после нее содержание свободного адреналина увеличивалось. Так, из 25 больных, в крови которых до подсадок не содержалось свободного адреналина, определяемого методом Шоу, или содержались лишь следы его, после подсадок он был обнаружен, причем у 11 больных в количестве 18–25 гамма %, у 12 больных – от 7 до 16 гамма %. Только в крови 2 больных этой группы после подсадок не было обнаружено свободного адреналина, у одной из них было обнаружено 16 гамма % связанного адреналина.

У больных с исходным содержанием свободного адреналина в крови, равным 7–16 гамма %, изменения его после подсадок были не столь значительными и постоянными. Так, из 11 больных этой группы только у 6 были отмечены заметные изменения содержания адреналина в крови после подсадок.

Из 6 больных, в крови которых до подсадки содержалось относительно большое количество свободного адреналина (18–25 гамма %), у 5 больных после подсадок отмечалось уменьшение содержания его.

Что касается связанного адреналина, то он после подсадки был обнаружен в крови только 3 больных, у 5 больных были обнаружены следы связанного адреналина.

Под влиянием двухчасового автолиза после подсадок количество адреналина, как правило, не изменялось. Заметное уменьшение количества адреналина отмечено лишь в 7 случаях из 30. Это указывает на некоторое восстановление стабилизирующих свойств крови по отношению к адреналину у больных язвенной болезнью после первой подсадки.

Повторные подсадки были произведены 27 больным язвенной болезнью. Исследования крови на содержание адреналина проводились на 4-6-й день после подсадки и дали следующие результаты: из 10 больных, в крови которых после первой подсадки содержалось свыше 16 гамма % свободного адреналина, у 7 количество его упало, и только у 3 человек осталось без изменений. Из 17 больных, в крови которых после первой подсадки содержалось от 7 до 16 гамма % свободного адреналина, после повторной подсадки значительных изменений содержания его не отмечалось.

В процессе двухчасового автолиза после повторной подсадки сколько-нибудь значительных изменений содержания адреналина не отмечалось, что свидетельствует о сохранении стабилизирующих свойств крови по отношению к адреналину и после второй подсадки.

Таким образом, влияние повторной подсадки на содержание свободного адреналина в крови больных язвенной болезнью в общем сходно с влиянием на него первой подсадки.

Была установлена определенная зависимость между клиническим эффектом подсажек и изменениями содержания свободного адреналина в крови. Так, из 26 больных, у которых отмечался хороший терапевтический эффект подсажек (полностью исчезли или значительно уменьшились боли, улучшилось общее состояние, уменьшились диспепсические явления), у 21 были обнаружены значительные изменения содержания свободного адреналина, и только в крови 5 больных изменения его после подсажек были выражены слабее. Из 16 же больных, у которых подсажки дали слабый терапевтический эффект или не дали вовсе никакого клинического улучшения, у 6 изменений содержания адреналина в крови не отмечалось вовсе, а у 10 больных они были незначительными. Этот факт может служить исходным для выработки одного из объективных тестов эффективности подсажек у больных язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки.

Исследование содержания адреналина в крови и влияния на него подсажек у больных трофическими язвами конечностей дало следующие результаты: у 7 больных из 8 до подсажек был обнаружен адреналин в крови в свободной или связанной форме. У 4 больных, в крови которых не содержалось свободного адреналина до подсажек, после подсажек он был обнаружен в количестве 11–20 гамма %. У 3 больных, в крови которых до подсажек было обнаружено 11–16 гамма % связанного адреналина, после подсажек он не был найден, а отмечалось лишь увеличение свободного адреналина. Возможно, что подсажки приводят к освобождению связанных форм гормона у этих больных. У больных, в крови которых до подсажки содержалось от 11 до 16 гамма % свободного адреналина, значительных изменений в содержании его после подсажек не отмечалось. В процессе двухчасового автолиза ни до ни после подсажек значительных изменений содержания адреналина не отмечалось, что свидетельствует об отсутствии изменений стабилизирующих свойств крови по отношению к адреналину у этой группы больных.

Таким образом, влияние подсажек на содержание свободного адреналина в крови больных трофическими язвами в общем сходно с таковым у больных язвенной болезнью. Влияние же подсажек на содержание связанного адреналина и влияние автолиза на содержание адреналина в крови несколько разнятся. Возможно, что это различие

зависит от различного исходного состояния симпатико-адреналовой системы у этих больных. Впрочем, данных для такого вывода у нас недостаточно.

Для выяснения вопроса о том, в какой мере упомянутые выше изменения содержания свободного адреналина в крови больных зависят от специфических свойств именно сухой плаценты, 10 больным язвенной болезнью были произведены подсадки сухой селезенки. Ни клинический эффект этих подсадов, ни влияние их на содержание адреналина в крови не отличались от таковых же при подсадках сухой плаценты. Из этого факта можно сделать тот вывод, что эффект подсадов сухой плаценты не зависит от каких-то специфических свойств ее.

Исследование содержания «хромогенов» в крови больных язвенной болезнью и трофическими язвами и «коэффициента специфичности» до и после подсадов дало следующие результаты: у больных язвенной болезнью, в крови которых до подсадки не содержалось «хромогенов» вовсе, после первой подсадки было обнаружено в среднем 15,4 гамма % их. «Коэффициент специфичности» при этом был равен 3,3, что свидетельствует о появлении в крови этих больных значительного количества свободного адреналина. У больных язвенной болезнью, в крови которых до подсадки содержалось в среднем 10,9 гамма % «хромогенов», после подсадки было обнаружено 15,7 гамма % их, при этом «коэффициент специфичности» повысился с 1,31 до подсадки до 2,24 после подсадки. Эти данные подтверждают наши рассуждения о влиянии подсадов на содержание свободного адреналина в крови больных язвенной болезнью.

У больных язвенной болезнью, в крови которых до подсадов содержались «хромогены», количество их в процессе двухчасового автолиза упало с 10,9 гамма % до 6,7 гамма %, и «коэффициент специфичности» уменьшился с 1,31 до 0,97. Это явление стоит в связи с нарушениями стабилизирующих свойств крови у больных язвенной болезнью. После подсадки у этих больных, а также и у больных, в крови которых до подсадов не содержалось «хромогенов», в процессе двухчасового автолиза ни среднее суммарное количество «хромогенов», ни «коэффициент специфичности» не подвергались значительным изменениям, что свидетельствует о восстановлении стабилизирующих свойств крови по отношению к адреналину у этих больных после подсадки.

После второй подсадки среднее суммарное количество «хромогенов» несколько уменьшалось, но «коэффициент специфичности» даже возрастал. Это зависело от снижения количества «хромогенов» в пробах, не обработанных щелочью. Снижение суммарного количества «хромогенов» зависит, возможно, от усиления окислительных процес-

сов под влиянием подсадок. В результате этого адреналин и адренолиноподобные вещества превращаются в продукты, не адсорбирующиеся на гидроокиси алюминия или не способные восстанавливать мышьяково-молибденовую кислоту.

Влияние подсадок на содержание «хромогенов» в крови больных трофическими язвами конечностей было следующим: как и у больных язвенной болезнью, после первой подсадки увеличивались суммарное содержание «хромогенов» и «коэффициент специфичности», что свидетельствует об увеличении содержания свободного адреналина под влиянием первой подсадки у этих больных. После второй подсадки среднее суммарное содержание «хромогенов», так же как и у больных язвенной болезнью, падает.

Под влиянием двухчасового автолиза до подсадки количество «хромогенов» увеличилось с 9,9 гамма % до 13,7 гамма %, «коэффициент специфичности» при этом повысился с 1,65 до 2,11, что свидетельствует об освобождении связанного адреналина и об отсутствии изменений стабилизирующих свойств крови по отношению к адреналину у этих больных. После первой подсадки среднее суммарное количество «хромогенов» и «коэффициент специфичности» в процессе двухчасового автолиза не изменились, т. е. подсадки не приводили к изменениям стабилизирующих свойств крови по отношению к адреналину, и, кроме того, после первой подсадки в крови больных язвенной болезнью отсутствовали связанные формы адреналина.

Таким образом, данные изучения количества «хромогенов» в крови больных язвенной болезнью и трофическими язвами свидетельствуют о влиянии подсадок на содержание адренолиноподобных веществ, могущих быть продуктами синтеза и распада адреналина.

В наших клинических исследованиях мы не могли выяснить, в какой мере изменения содержания адреналина и «хромогенов» в крови зависят от действия сопутствующих подсадкам факторов, в частности от разрезов кожи.

В связи с обнаруженным нами увеличением количества адреналина в крови некоторый интерес представляло исследование влияния подсадок на содержание адреналина в надпочечниках, являющихся главным источником синтеза адреналина в организме.

Определенный интерес представлял, далее, вопрос о том, как отражаются сдвиги в симпатико-адреналовой системе на состоянии обмена веществ, в частности углеводного обмена, в регуляции которого симпатико-адреналовая система участвует.

Для выяснения затронутых выше вопросов, а также для подтверждения данных, полученных при клинических исследованиях, мы и предприняли наше экспериментальное исследование.

Это исследование было проведено на 33 кроликах, которые были разделены на 4 группы: опытная группа (14 кроликов), контрольная группа (9 кроликов), контрольно-опытная группа (3 кролика) и группа нормальных кроликов (7 животных). Кроликам первой группы производилась подсадка сухой плаценты, кроликам второй группы – разрезы кожи без подсадки, животным третьей группы – вначале разрезы кожи, а затем подсадки, а кролики 4-й группы не подвергались никаким воздействиям. У кроликов первых 3 групп исследовалось содержание свободного и связанного адреналина в крови до подсажек (разрезов), через 2–6 дней после первой подсадки (разреза), через 8–17 дней после первой подсадки (разреза) и после второй подсадки. У этих же животных исследовалось влияние подсажек на содержание глюкозы в крови и алиментарная гликемическая кривая, а также содержание адреналина в надпочечниках. У кроликов 4-й группы определялось содержание адреналина в надпочечниках.

Определение содержания адреналина в крови производилось методом Шоу с нашими изменениями.

На следующий день после определения содержания адреналина в крови у этих же кроликов производилось определение содержания глюкозы крови и характера алиментарной гликемической кривой. После дачи животному 5 г глюкозы в 10–15 % растворе повторное определение сахара крови проводилось через 30, 60 и 120 мин. На основании полученных данных вычерчивалась гликемическая кривая.

Надпочечники брались через различные сроки после подсажек (разрезов). Кролики находились при этом в состоянии глубокого эвипалового наркоза, чем обеспечивалось снятие возможных внешних влияний на содержание адреналина в надпочечниках. Таким образом уравнивались условия взятия надпочечников у контрольных и опытных животных.

Исследование содержания адреналина в крови кроликов до воздействий показало, что в большинстве случаев он не обнаруживается ни в свободной, ни в связанной форме. Только у 5 кроликов из 26 в крови было обнаружено от 7 до 18 гамма % свободного адреналина, и у 2 кроликов – небольшие количества связанного адреналина. В процессе автолиза у 4 кроликов из 5 адреналин полностью разрушился.

Подсадки сухой плаценты приводили к закономерным изменениям содержания свободного адреналина в крови, которые выражались в следующем: в ранние сроки после первой подсадки (через 2–6 дней) из 15 кроликов, в крови которых до подсадки не содержалось свободного адреналина, у 6 было обнаружено от 11 до 16 гамма % его, у 5 – 18–25 гамма % и у 4 – свыше 25 гамма % его. Только у одного кролика в ранние сроки после первой подсадки содержание свободного адреналина не изменилось. Связанный адреналин в эти сроки после подсадки был обнаружен в крови 4 кроликов.

В поздние сроки после первой подсадки (через 8–17 дней) у 3 кроликов содержание адреналина в крови увеличилось, у 2 кроликов не изменилось, у 5 несколько уменьшилось и у 4 кроликов упало до нуля. Связанный адреналин был обнаружен в крови только одного кролика.

В процессе 2-часового автолиза в ранние сроки после первой подсадки разрушение адреналина наблюдалось только в одном случае из 17, в поздние же сроки после подсадки – в 4 случаях из 14. Эти изменения стоят, вероятно, в связи с изменениями стабилизирующих свойств крови по отношению к адреналину, которые в ранние сроки после первой подсадки не изменены, а в поздние сроки после этой подсадки несколько падают.

Повторная подсадка была произведена 14 кроликам. У 5 из них произошло снижение содержания адреналина с 18 гамма % и выше до 11–13 гамма %, у 4 кроликов содержание адреналина в крови не изменилось, у 5 оно повысилось (в том числе и у всех кроликов, в крови которых до второй подсадки адреналина не содержалось).

Таких образом, данные о влиянии подсадок на содержание свободного адреналина в крови кроликов, в общем, сходны с данными о влиянии подсадок на содержание адреналина в крови больных язвенной болезнью и трофическими язвами.

В процессе автолиза после второй подсадки в 5 случаях из 14 отмечалось значительное уменьшение содержания адреналина. Таким образом, и после второй подсадки стабилизирующие свойства крови по отношению к адреналину остаются несколько пониженными. Возможно, что эти изменения стабилизирующих свойств крови по отношению к адреналину являются одним из механизмов, приводящих к увеличению или уменьшению количества свободного гормона в крови.

Что касается влияния подсадок на содержание «хромогенов» в крови у кроликов, то исследование этого вопроса дало следующие результаты: среднее суммарное содержание «хромогенов» через 2–6 дней после первой подсадки возросло с 8,9 гамма % до 20,5 гамма %, «коэффициент специфичности» при этом повысился с 1,07 до 3,26, что указывает на увеличение количества свободного адреналина в крови кроликов после подсадки. В более поздние сроки после первой подсадки количество «хромогенов» и «коэффициент специфичности» значительным изменениям не подвергаются.

После второй подсадки количество «хромогенов» вновь несколько уменьшилось, однако «коэффициент специфичности» при этом несколько повысился. Это явление аналогично тому, которое мы наблюдали у больных, и объясняется, по всей вероятности, теми же причинами (увеличение интенсивности окислительных процессов под влиянием подсадок).

Под влиянием двухчасового автолиза до подсадок и в ранние сроки после первой подсадки среднее количество «хромогенов» и «коэффициент специфичности» сколько-нибудь значительно не изменяются, в поздние же сроки после первой подсадки и после второй подсадки количество «хромогенов» несколько увеличивается, но «коэффициент специфичности» падает (в поздние сроки после первой подсадки – с 2,6 до 1,3, после второй подсадки – с 3,33 до 1,68). Это происходит за счет значительного увеличения количества «хромогенов» в пробах без обработки щелочью и связано, вероятно, с окислением адреналина до продуктов, не обладающих способностью давать увеличение окраски при обработке щелочью. Этим подтверждается наше предположение об уменьшении стабилизирующих свойств крови по отношению к адреналину в поздние сроки после первой подсадки и после второй подсадки.

Исследование влияния разрезов кожи на содержание свободного и связанного адреналина в крови и на содержание «хромогенов» в крови контрольных кроликов не дало изменений, подобных тем, которые были получены у опытных животных. Этот факт доказывает, что действие подсадок на организм осуществляется за счет влияния самой подсаживаемой ткани, а не сопутствующих факторов, в частности разрезов кожи.

Исследование содержания адреналина в надпочечниках дало следующие результаты (табл.):

	Нормальные кролики (без воздействий)		Контрольные кролики (разрезы кожи)		Опытные кролики (подсадки)	
	правый	левый	правый	левый	правый	левый
	надпочечник		надпочечник		надпочечник	
Вес надпочечников, мг	120,3	136,9	164	186,5	172	194
Среднее содержание адреналина, гамма/мг	0,58	0,46	0,36	0,36	0,61	0,71
Суммарное содержание адреналина, гамма	61,8	55,4	57,7	59,8	103,5	131,8

Как видно из таблицы, на которой представлены средние числа ряда определений, небольшие разрезы кожи, которые мы производи-

ли контрольным кроликам, не отражались на суммарном содержании адреналина в надпочечниках. Среднее содержание адреналина в надпочечниках контрольных кроликов несколько ниже, чем у нормальных, что объясняется увеличением веса надпочечников контрольных кроликов, не сопровождающемся, однако, увеличением суммарного содержания адреналина. В надпочечниках опытных животных наблюдается значительное увеличение и среднего, и, особенно, суммарного содержания адреналина. Изменения содержания адреналина особенно сильно выражены слева, т. е. с той стороны, на которой производилась подсадка. Этот факт дает возможность предполагать, что определенную роль в механизме действия подсадок может играть рефлекторное влияние их на организм.

Исследование влияния подсадок на содержание сахара крови и алиментарную гликемическую кривую было проведено на 21 кролике (11 опытных, 7 контрольных и 3 контрольно-опытных). Исходное содержание сахара крови было равно 107–109 мг %, что соответствует литературным данным (Генес и Комиссаренко, Банг и др.).

После подсадок значительных изменений содержания глюкозы в крови до нагрузки не отмечалось, хотя и была некоторая тенденция к уменьшению количества глюкозы в крови после подсадок (со 109 мг% до подсадки до 102 мг% после первой подсадки). Характер алиментарной гликемической кривой изменился значительно: во всех случаях наблюдался очень низкий подъем сахара крови после нагрузки (до подсадки максимум гликемических кривых составлял в среднем 181 мг%, после подсадки же – 124 мг%). В дальнейшем ход кривых у различных животных различался. Можно было наметить два типа кривых: в части случаев гликемическая кривая, достигнув через 30 мин после нагрузки максимума, к 60 мин после нагрузки почти достигает исходного уровня, а к 120 минутам после нагрузки – спускается значительно ниже исходного, в других случаях уровень сахара крови, достигнув максимума тоже через 30 мин после нагрузки, снижается медленно и к 120 мин не достигает ещё исходного уровня.

У контрольных кроликов подобных изменений мы не наблюдали, т. е. описанные выше изменения характера алиментарной гликемической кривой происходят за счет действия самой подсаживаемой ткани.

Полного объяснения фактам, полученным при изучении влияния подсадок на алиментарную гликемическую кривую, мы на основании имеющихся в нашем распоряжении фактов дать не можем. Однако несоответствие между изменениями в симпатико-адреналовой системе и в состоянии углеводного обмена (повышение содержания адреналина в крови и надпочечниках, с одной стороны, и снижение гликемической кривой – с другой) говорит, вероятно, в пользу того, что влияние подсадок не ограничивается симпатико-адреналовой системой

и что подсадки влияют и на другие системы, участвующие в регуляции углеводного обмена.

Таким образом, результаты нашего исследования показывают, что подсадки сухих тканей влияют на одно из звеньев единой нервной системы – на симпатико-адреналовую систему. Необходимо дальнейшее изучение влияния подсадов на нервную систему под углом зрения гениального учения И. П. Павлова о ведущей роли нервной системы и ее высшего отдела – коры головного мозга во всех без исключения процессах, происходящих в организме.

Выводы

1. В крови большей части исследованных нами больных язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки адреналина ни в свободной, ни в связанной форме не было обнаружено. В меньшей части случаев было обнаружено от 7 до 25 гамма % свободного адреналина. Связанный адреналин содержался в крови этих больных лишь в отдельных случаях. В крови исследованных нами больных трофическими язвами конечностей в большей части случаев адреналин содержался в свободной или связанной форме.

2. В крови кроликов до подсадов свободный адреналин, как правило, не обнаруживается, в отдельных случаях найден связанный адреналин.

3. Первая подсадка сухой плаценты приводит к закономерным изменениям содержания свободного адреналина в крови больных язвенной болезнью и трофическими язвами, которые выражаются в следующем: у тех больных, в крови которых до подсадки адреналин не содержался вовсе или содержатся лишь следы его, подсадка приводит к увеличению количества адреналина, при содержании адреналина до подсадки в пределах 13–16 гамма % после подсадки изменения содержания его менее значительны и постоянны, и при исходном содержании свободного адреналина в пределах 18 гамма % и выше после подсадки наблюдается, как правило, уменьшение его. Подобные изменения обнаружены и у исследованных нами кроликов.

4. Повторная подсадка действовала подобно первой подсадке, приводя к увеличению количества свободного адреналина при относительно низком исходном содержании его, не приводя к значительным изменениям при исходном содержании, равном 11–16 гамма %, и приводя к уменьшению его при относительно высоком исходном содержании свободного адреналина в крови.

5. Влияние подсадов на содержание связанного адреналина в крови не носило закономерного характера.

6. Подсадки сухой плаценты приводили к изменениям содержания «хромогенов» в крови больных язвенной болезнью, трофическими язвами и в крови экспериментальных животных (кролики), которые выражались в следующем:

а) После первой подсадки наблюдалось увеличение суммарного содержания «хромогенов» и «коэффициента специфичности», что свидетельствует об увеличении количества свободного адреналина после первой подсадки.

б) В процессе двухчасового автолиза до подсадки количество «хромогенов» и «коэффициент специфичности» у больных язвенной болезнью падают, что свидетельствует об изменении стабилизирующих свойств крови по отношению к адреналину, после подсажек количество «хромогенов» и «коэффициент специфичности» в процессе автолиза не изменяются, что свидетельствует о восстановлении стабилизирующих свойств крови по отношению к адреналину после подсадки.

в) У больных трофическими язвами в процессе автолиза до подсажек количество «хромогенов» и «коэффициент специфичности» возрастали, что свидетельствует об освобождении связанного адреналина. После подсажек у этих же больных значительных изменений содержания «хромогенов» не отмечалось, что свидетельствует об отсутствии связанного адреналина в крови этих больных после подсажки.

г) У кроликов в поздние сроки после первой подсадки и после второй подсадки «коэффициент специфичности» в процессе автолиза значительно снижается за счет превращения адреналина в вещество, не дающее увеличения окраски при обработке щелочью. Этот факт свидетельствует об уменьшении стабилизирующих свойств крови по отношению к адреналину в эти сроки после подсажек.

7. Обнаружена зависимость между клиническим эффектом подсажек и изменениями содержания свободного адреналина в крови, которая выражается в том, что наиболее выраженному клиническому эффекту подсажек соответствуют и наибольшие сдвиги в содержании свободного адреналина в крови.

8. Изменения содержания адреналина в крови и клинический эффект подсажек не зависят от специфических свойств именно сухой плаценты, т. к. аналогичный клинический эффект и изменения содержания адреналина дают и подсадки сухой селезенки.

9. Подсадки сухой плаценты приводили к увеличению как тканевой концентрации адреналина в надпочечниках кроликов, так и суммарного содержания адреналина в них. Эти изменения были особенно сильно выражены в том надпочечнике, на стороне которого производились подсадки.

10. Обнаруженные изменения содержания адреналина и «хромогенов» в крови, а также содержания адреналина в надпочечниках кроликов происходят за счет влияния самой подсаживаемой ткани, т. к. в контрольных исследованиях на кроликах (разрезы кожи без подсадок) мы не получили изменений, подобных тем, которые наблюдались после подсажек сухой плаценты.

11. Увеличение содержания адреналина в крови и надпочечниках после подсажек свидетельствуют о влиянии последних на симпатико-адреналовую систему.

12. Подсажки сухой плаценты приводили к закономерным изменениям характера алиментарной гликемической кривой у кроликов. Эти изменения выражались в том, что у всех кроликов после подсажки значительно снижался максимум гликемической кривой. Затем в части случаев алиментарная гликемическая кривая быстро снижалась и к 60 мин после нагрузки почти достигала исходного уровня; в другой части случаев уменьшение содержания глюкозы в крови после достижения максимума шло медленно, и к 120 мин после нагрузки уровень сахара крови не достигал еще исходного. Эти изменения дают возможность предполагать, что подсажки влияют не только на симпатико-адреналовую систему, но и на другие системы, участвующие в регуляции углеводного обмена.

13. Разработанная нами рационализация адсорбционно-колориметрического метода определения адреналина (метода Шоу) упрощает технику определения адреналина с помощью этого метода.

**ТКАНЕВАЯ ТЕРАПИЯ.
ПЛАЦЕНТА**

Раздел X

ОНКОЛОГИЯ

Т.П. ЖУРАВЛЕВА

**Выделение и изучение белковых
компонентов
из плаценты человека,
обладающих противоопухолевой
активностью**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата биологических наук

Москва 1968

Работа выполнена на кафедре микробиологии Центрального ордена Ленина института усовершенствования врачей.

Научные руководители:

З.В. Ермольева, действительный член АМН СССР, профессор

Н.В. Покидова, кандидат химических наук

Официальные оппоненты:

В.А. Шорин, доктор медицинских наук, профессор

А.Б. Силаев, доктор химических наук, профессор

Учреждение, давшее отзыв о научно-практической ценности работы – Всесоюзный научно-исследовательский институт антибиотиков МЗ СССР.

Защита состоялась в 1968 г. на заседании межинститутского совета по микробиологии и эпидемиологии АМН СССР, Москва.

Химиотерапия злокачественных опухолей достигла известных успехов как в эксперименте, так и в клинике и продолжает быстро развиваться.

Однако перед онкологами продолжает стоять задача создания новых противоопухолевых веществ и изыскания новых источников их получения.

Поиски новых противоопухолевых веществ и источников их выделения являются одной из важнейших проблем современной онкологии.

Лаборатория, руководимая действительным членом АМН СССР, профессором З. В. Ермольевой, в течение многих лет занимается поисками и выделением биологически активных веществ природного происхождения – продигозана, интерферона, лизоцима, протамина, препаратов из плаценты (З. В. Ермольева с сотр. 1963, 1965; Т. Г. Терентьева, 1964, И. И. Смертенко, 1967).

Предпосылкой к поискам новых противоопухолевых веществ среди белковых соединений послужили сообщения о биологической активности протаминов, гистонов (И. Б. Збарский, К. А. Перевощикова, 1954; В. М. Бреслер, В. И. Воробьев, 1963; К. Феликс, 1959) и возможность использования пептидов в качестве носителей цитотоксических группировок (И. Л. Кнунянц с сотр., 1960; Л. Ф. Ларионов, 1962).

Предполагается, что вещества этой группы действуют на обмен опухолевой клетки по типу антиметаболитов, с преимущественным включением в белки опухолевой клетки по сравнению с нормальными, что может обеспечить их большую избирательность (А. К. Белоусова, 1965).

Целью настоящего исследования явилось выделение индивидуальных компонентов, обладающих противоопухолевой активностью, из плаценты человека, их очистка, изучение химического строения и некоторых физико-химических свойств, определяющих специфичность биологических функций.

На ранних этапах исследования выделение активных веществ проводилось по методике Натини Л. Г. (1946). При использовании этой методики получались нестандартные препараты, сильно отличающиеся по активности. Вероятнее всего, изменения в активности препаратов можно объяснить присутствием протеиназ, расщепляющих белки.

Вначале мы получали биологически активные вещества из различных тканей крупного рогатого скота: печени, почек, поджелудочной железы, мозга, сердца, легких, семенников, крови животных, а также плаценты человека.

Поскольку выделенные препараты предполагалось применять в медицинской практике, источником их получения в дальнейшем служила плацента человека.

Плаценту брали в сухой лед от здоровых молодых женщин, безотягощенного анамнеза. Замороженную плаценту измельчали в гомоген-

низаторе, предварительно отделив от нее пленку и пуповину. Измельченную ткань смешивали с физиологическим раствором в отношении 1:1, так как имеются данные, что при применении 0,9% раствора NaCl извлекается максимум белка.

Для получения препаратов с постоянным составом и физико-химическими свойствами проводились опыты в направлении инактивации катепсинов, присутствующих в плаценте и вызывающих распад и дезагрегацию белков. С этой целью экстракцию проводили при pH 2 и 9, сильно отличающихся от оптимальных значений pH для проявления действия катепсинов. Затем гомогенат подвергали трехкратному поочередному замораживанию и оттаиванию для разрушения клеточных оболочек и сохранения белка в нативном состоянии. Осадок удаляли из экстракта центрифугированием при 1500 об /мин в течение 30 минут. Для отделения нуклеиновых кислот от белка применяли осаждение спиртом в кислой среде до конечной концентрации 80%. Водно-спиртовой раствор снова центрифугировали для отделения выпавшего осадка и концентрировали под вакуумом при 30° до полного удаления спирта.

Препараты, выделенные на ранних этапах исследования, содержали много балластных веществ – неактивных белков и солей. Поэтому дальнейшее исследование проводилось в направлении очистки препаратов.

Препаративное разделение белковых компонентов, выделенных из плаценты человека, осуществляли с помощью ионообменной хроматографии на амберлите CG-50 в условиях градиента концентрации ацетатно-бариевого буфера от 0,1 до 2 М при pH 6,7.

Методом ионообменной хроматографии удалось выделить 5 фракций, присутствующих в препарате и повысить противоопухолевую активность одной из них в 75 раз. Однако выход этой фракции был очень незначительным, поэтому накопление очищенных компонентов для изучения в эксперименте проводилось методом гелевой фильтрации на сефадексе F-100.

При гелевой фильтрации на сефадексе F-100 элюирование проводили дистиллированной водой. Скорость вытекания равнялась 4–5 мл/час. Оптическую плотность полученных фракций определяли спектрофотометрически при 280 мкм на спектрофотометре СФ-4.

Содержание белка определяли по методу Лоури.

Противоопухолевую активность фракций и исходного препарата испытывали в культуре тканей и на экспериментальных животных.

Фильтрация через гель сефадекса F-100 позволила выделить 2 компонента, различающиеся спектрофотометрическими свойствами и биологической активностью.

Выделенные фракции значительно отличались по своему действию от исходного препарата. В концентрации 5 мкг/мл коэффи-

циент подавления исходного препарата составлял 10%; I компонента – 100%; II – 65%.

Таким образом, примененный метод очистки позволил повысить противоопухолевую активность фракций по сравнению с исходным препаратом в 10 раз.

При изучении белкового препарата необходимо иметь его всестороннюю характеристику, определяемую рядом физико-химических показателей.

Противоопухолевое действие веществ определяется в значительной степени его физико-химическими свойствами, от которых зависит проникновение и распределение веществ в тканях организма, способность вступать в соединение с различными компонентами клетки.

Молекулярный вес белковых компонентов играет важную роль в определении их противоопухолевых свойств, так как мономеры основных аминокислот не оказывают тормозящего действия на рост опухоли.

Молекулярный вес белковых компонентов определялся нами методом гелевой фильтрации на сефадексе G-100.

Стеклообразная хроматографическая колонка размером 2,2×65 см заполнялась набухшим гелем и уравнивалась фосфатным буфером pH 7,7. После уплотнения сефадекса колонка калибровалась белками-метчиками с молекулярными весами от 14.000 до 69.000.

В качестве метчиков использовались альбумин, карбоксипептидаза, химотрипсин, трипсин, лизоцим, рибонуклеаза. Метчики в количестве 5 мг, растворенные в 6 мл элюирующего буфера, наносились на колонку. Элюирование производилось 0,1 М фосфатным буфером pH 7,7. Скорость элюирования была постоянна на всем протяжении опыта и равна 7 мл/ час.

Положение белков-метчиков определялось спектрофотометрически, и измерялись элюируемые объемы для каждого из белков.

При нанесении элюируемых объемов белков против логарифмов их молекулярных весов получена калибровочная прямая линия для белков-метчиков. Очищенные белковые компоненты подвергались гелевой фильтрации на сефадексе G-100 в тех же условиях.

Пользуясь полученной нами прямой зависимостью между элюируемыми объемами и логарифмами их молекулярных весов, нашли, что молекулярный вес I фракции равен $88\ 100 \pm 7000$; II фракции – $17\ 900 \pm 770$.

Изоэлектрические точки белковых компонентов определялись при помощи ионообменной хроматографии белков-метчиков и фракций исходного препарата на колонке с карбоксиметилсефадексом марки С-50.

В качестве белков-метчиков применялись: гамма-глобулин, интерферон, рибонуклеаза, химотрипсин, лизоцим. Белки-метчики и фрак-

ции препарата вносились в колонку в виде раствора в элюирующем буфере.

Элюирование производилось 0,1 М фосфатным буфером с рН на 1,0 единицу ниже изоэлектрической точки наносимого белка в градиенте рН 0,1 М фосфатного буфера, до значения рН на 0,8–1,0 единицу больше значения изоэлектрической точки испытуемого белка.

Фракции препарата хроматографировались на колонке с КМ-сефадексом в аналогичных условиях.

Изоэлектрические точки фракций препарата получены путем сложения значения рН в максимуме пика при их хроматографировании и среднего отклонения измеренных значений изоэлектрической точки для белков-метчиков от известных в литературе.

Изоэлектрические точки, полученные нами методом хроматографирования на КМ-сефадексе в градиенте рН равны для I фракции – 10,6; для II – 9,8.

В таблице 1 приведены значения молекулярных весов и изоэлектрических точек фракций препарата.

Таблица 1

Молекулярные веса и изоэлектрические точки фракций препарата

Исследуемый образец	Молекулярный вес	Изоэлектрическая точка
I фракция	88 100 ± 7 000	10,6
II фракция	17 900 ± 770	9,8

Как видно из таблицы, молекулярные веса фракций высокие, а изоэлектрические точки лежат в щелочной зоне, что обуславливает возможность их взаимодействия с компонентами клетки, несущими отрицательный заряд.

Для нас представляло интерес провести спектрофотометрическое исследование белковых компонентов, чтобы установить характер абсорбционной кривой.

Анализ абсорбционной кривой свидетельствует, что фракции, выделенные методом гелевой фильтрации через сефадекс G-100, являются чистым не денатурированным белком, не содержащим примеси нуклеиновых кислот, о чем свидетельствует форма кривой (минимум поглощения при 250 мкм и максимум поглощения при 280 мкм).

Установление аминокислотного состава и концевых групп в молекуле белкового препарата представляет практический и теорети-

ческий интерес в связи с изучением специфических биологических свойств белков.

Показано, что противоопухолевая активность пептидов зависит от характера и последовательности аминокислот, составляющих пептидную цепь и от природы конечной аминокислоты (Кнунянц И. Л. с сотр., 1960; Ларионов Л. Ф., 1962).

Нами определен качественный и количественный аминокислотный анализ II фракции препарата, которая изучалась в культуре тканей и в опытах на животных.

Качественный аминокислотный состав исследовался методом бумажной хроматографии в системе н-бутанол, уксусная кислота, вода, в различных отношениях.

Во II фракции обнаружены следующие аминокислоты: аргинин, лизин, гистидин, серин, глицин, глютаминовая кислота, аланин, фенилаланин, лейцин, валин, триптофан, цистин.

Исследование количественного аминокислотного анализа II фракции проводили на автоматическом аминокислотном анализаторе фирмы «Эванс Электроселениум ЛТД», Англия.

Получены «выходные кривые» стандартной смеси аминокислот, входящих в состав II фракции и определены их микро-молярные коэффициенты поглощения.

Количественный аминокислотный состав приведен в таблице 2.

Определение N-концевых групп исходного препарата и фракций проводили динитрофторбензольным методом. N-концевыми группами исходного препарата I и II фракций являются валин и лизин.

Для проверки гомогенности фракций использовали ряд физико-химических методов, дополняющих друг друга, – гелевая фильтрация, ионообменная хроматография на амберлите CG-50, электрофорез, определение N-концевой аминокислоты.

При ионообменной хроматографии на амберлите CG-50 элюирование проводили 0,2 М фосфатным буфером при pH 6,4 и 6,72.

Фракции собирали со скоростью 3 мл/час и анализировали спектрофотометрически.

В результате ионообменной хроматографии обнаружено наличие одного пика в обеих фракциях, что указывает на их гомогенность.

Гомогенность I и II фракции подтверждена электрофоретическим анализом. Получены однородные электрофоретические диаграммы, на которых имеется только одна вершина.

Изучалось действие белкового компонента с молекулярным весом 17900, изоэлектрической точкой 9,8 на опухолевые клетки линии HEp-2 и HeLa (И. И. Смертенко, 1967). Показано, что под влиянием препарата наблюдалось снижение количества жизнеспособных клеток и угнетение их митотической активности. Нарушался метаболизм

опухолевых клеток – снижалось содержание ДНК, РНК и суммарного белка.

Эти данные хорошо согласуются с результатами опытов на животных, проведенных Н. А. Пастернак, В. А. Шендерович и Н. И. Гивенталем. По их данным, белковый компонент, выделенный из плаценты человека, оказывал выраженное цитостатическое действие на подкожно имплантированные опухоли: карциному Эрлиха и S-37. Процент торможения роста опухолей колебался от 54 до 70%. Наблюдалось усиление противоопухолевого эффекта малых доз цитостатических препаратов посредством сочетания их с белковым компонентом.

Таблица 2

Количественный аминокислотный состав II фракции

Аминокислоты	Количество аминокислоты в микромолях	Примечание, %
1. Триптофан		1
2. Лизин	0,21	9,8
3. Гистидин	0,03	1,4
4. Аммиак	следы	
5. Аргинин	0,04	1,86
6. Цистеиновая кислота		
7. Аспарагиновая кислота	0,17	7,94
8. Треонин	следы	
9. Серин	0,02	0,93
10. Глутаминовая кислота	0,14	6,54
11. Пролин	0,38	17,75
12. Глицин	0,10	4,67
13. Аланин	0,34	15,88
14. Цистин		
15. Валин	0,26	12,15
16. Метионин		
17. Изолейцин	0,03	1,40
18. Лейцин	0,37	17,28
19. Тирозин	следы	
20. Фенилаланин	0,05	2,33
21. Метионинсульфон	следы	

Проведенное исследование позволило определить природу, физико-химические, химические и биологические свойства белковых компонентов, содержащихся в плаценте, и показало целесообразность дальнейшего изучения этих природных веществ.

Выводы

1. Показана возможность выделения белковых компонентов из плаценты человека, обладающих противоопухолевой активностью.

Для получения препаратов с постоянным составом и физико-химическими свойствами проводились опыты в направлении инактивации катепсинов, присутствующих в плаценте и вызывающих распад и дезагрегацию белков. С этой целью экстракция проводилась при pH 2 и 9, сильно отличающимся от оптимального действия катепсинов. Это позволило получать стандартные препараты, содержащие высокомолекулярный компонент. С целью разрушения клеточных оболочек гомогенат подвергали трехкратному поочередному замораживанию и оттаиванию. Применялось осаждение спиртом в кислой среде для полного отделения нуклеиновых кислот от белка.

2. Предложены условия разделения экстрактов плаценты, выделенных при pH 2 и 9.

Фильтрация через гель сефадекса G-100 позволила выделить из экстракта плаценты 2 компонента, различающихся спектрофотометрическими свойствами и биологической активностью. Примененный метод очистки позволил повысить противоопухолевую активность фракции по сравнению с исходным препаратом в 10 раз.

Методом ионообменной хроматографии на амберлите CG-50 в условиях градиента концентрации ацетатно-бариевого буфера от 0,1 до 2 М при pH 6,7 из экстракта плаценты удалось выделить 5 фракций и повысить противоопухолевую активность одной из них в 75 раз. Однако выход этой фракции был очень незначительным, поэтому накопление очищенных компонентов для изучения в эксперименте проводилось методом гелевой фильтрации на сефадексе G-100.

3. Молекулярные веса выделенных компонентов определялись методом гелевой фильтрации на сефадексе G-100. Значения молекулярных весов получены на основании зависимости, установленной для элюирующих объемов белков-метчиков и логарифмов молекулярных весов.

Молекулярный вес I фракции найден равным $88\ 100 \pm 7000$, II фракции $17\ 900 \pm 770$.

4. Для определения изоэлектрических точек использован метод хроматографирования на КМ-сефадексе белковых компонентов и стандартных белков в градиенте фосфатного буфера (постоянство буферного состава и ионной силы) в одинаковых условиях.

Изоэлектрические точки изучаемых белковых компонентов, определенные данным методом, лежат при рН 10,6 для I компонента и 9,8 – для II.

5. Спектрофотометрическое исследование показало, что компоненты, выделенные методом гелевой фильтрации на сефадексе G-100, являются чистыми, не денатурированными белками, не содержащими примеси нуклеиновых кислот.

6. При изучении качественного и количественного аминокислотного состава II компонента обнаружены следующие аминокислоты: лизин, гистидин, аргинин, аспарагиновая кислота, серин, глутаминовая кислота, пролин, аланин, валин, изолейцин, лейцин, фенилаланин, глицин.

7. Концевые группы исходного препарата и белковых компонентов определены методом динитрофенилирования.

N-концевыми группами I и II компонента являются валин и лизин.

8. Гомогенность полученных фракций доказана ионообменной хроматографией на амберлите CG-50 методом свободного электрофореза и определения N-концевой аминокислоты.

Список работ по теме диссертации

1. Испытание действия на опухолевые клетки в культуре очищенных препаратов основных полипептидов из животных тканей. Антибиотики, 1965, № 2, стр. 137–140.

2. Изучение аминокислотного состава основных полипептидов животного происхождения методом хроматографии на бумаге. Антибиотики, 1966, № 7, стр. 594–598.

3. Изучение противоопухолевого действия основных полипептидов в эксперименте. Антибиотики, 1966, № 12, стр. 1095–1097.

4. Изучение противоопухолевого действия полипептидов, выделенных из крови млекопитающих. В сб. трудов молодых ученых «Современные проблемы гематологии и переливания крови», 1967, стр. 368–372.

5. Применение гелевой фильтрации для определения молекулярного веса белков и высокомолекулярных полипептидов. Антибиотики, 1967, № 12, стр. 1102–1104.

6. Выделение, очистка и некоторые свойства основных полипептидов из плаценты человека и различных органов крупного рогатого скота. В сб. ЦОЛИУВ «Антибиотики, бактериальные полисахариды, интерферон» М., 1967, стр. 167–172.

Р.Л. ОЛЬШАНЕЦКАЯ

**Материалы по лечению
злокачественных опухолей
экстрактами из плаценты
и эмбриональной ткани**

(Экспериментальные и клинические наблюдения)

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Харьков 1939

Украинский центральный рентгено-радиологический и онкологический институт

Предисловие

Центральный рентгенорадиологический и онкологический институт в Харькове имеет богатую серию монографий по вопросам онкологии, составленных его сотрудниками.

Предлагаемая вниманию читателей монография кандидата медицинских наук Р.Л. Ольшанецкой «О лечении злокачественных опухолей экстрактами из плаценты и эмбриональной ткани» является весьма актуальной. Вопросы биологических методов лечения опухолей стоят сейчас на очереди, – большинство лабораторий нашего Союза, а также лабораторий и клиник крупных стран Западной Европы и Америки широко изучают эти методы экспериментально и на больных.

В литературном очерке автор дает в сжатом виде современное состояние вопроса о биологических методах лечения злокачественных опухолей.

Автор Р.Л. Ольшанецкая весьма тщательно и детально освещает метод лечения экстрактами из плаценты и эмбриональной ткани на исключительно обширном экспериментальном материале (500 крыс), для оценки которого широко использованы данные микроскопического исследования, изменения со стороны крови и другие показатели.

Проверив лечение экстрактами на 23 больных в клинике, автор доказал, что экстракты, помимо общего влияния на организм, оказывают действие и на самую опухоль: у ряда больных опухоль заметно уменьшилась, а иногда наступала и секвестрация ее.

Полученные результаты подчеркивают, что в этом методе мы имеем подсобный лечебный прием. Необходимо и дальше изучать проблему биологического лечения, ибо современная онкологическая клиника может сказать, что «биологическим методам терапии злокачественных опухолей принадлежит будущее».

Монография одновременно захватывает и ряд важных вопросов патогенеза злокачественных опухолей.

Мы думаем, что успех этой книги и у теоретиков и у клиницистов обеспечен, тем более что автор удачно сочетал теорию с практикой.

Профессор А. В. Мельников
17-IX 1938 г.
г. Харьков,

Введение

Едва ли какой-либо другой отдел патологии представлял и продолжает представлять такое разнообразие теорий, мнений, воззрений, как отдел онкологии.

Патологоанатомическая база, на которую Вирхов поставил изучение злокачественных опухолей, дала свои плоды: все морфологические особенности опухолей были тщательно изучены и описаны, гистогенез их был исследован с доступной морфологу достоверностью (Cohnheim, Borst, Ribbert, Hansemann, Klebs, Voveri, Bauer и др.).

Однако одно патологоанатомическое изучение опухолей при всей высокоразработанной методике и технике микроскопического анализа не могло разрешить проблему этиологии злокачественных опухолей. Мысль исследователя пошла в том направлении, что проблема рака есть не только морфологическая, но и биохимическая и общебиологическая. Так, Богомолец считает, что злокачественный рост с точки зрения обмена веществ в раковой клетке распространяет свое влияние на весь организм. «Возникновение злокачественного роста», отмечает Тимофеевский, «зависит не только от действия местного фактора, но и от общего изменения организма, которое надо понимать не только как особое предрасположение, но и как равноценный компонент болезненного процесса, в основе которого лежит нарушение деятельности регулирующих систем организма и его биохимизма».

Ларионов считает, что изменения, происходящие во всем организме при раке, состоят в расстройстве функций регуляторных систем организма – нервной системы, эндокринной системы, мезенхимы, в так называемой «физиологической дезинтеграции». Лифшиц отдает предпочтение гипотезе Leriche'a о канцерозных заболеваниях как о дискразии *sui generis*, особого рода диатезе, в основе которого лежит, главным образом, перерождение желез внутренней секреции, предшествующее развитию злокачественных новообразований.

Проводимая в наше время научно-исследовательская работа еще не внесла ясности в вопрос этиологии и патогенеза злокачественных опухолей.

Лечебные мероприятия при злокачественных опухолях тоже разнообразны и противоречивы. Из всех методов лечения этих опухолей наиболее распространенным является оперативный. Однако удалить опухоль еще не значит окончательно излечить больного, ибо злокачественное новообразование не есть локальный процесс, а, по-видимому, заболевание всего организма.

Открытие рентгеновых лучей и радия дало возможность широко применять этот вид лучистой энергии при лечении злокачественных опухолей; актинотерапия является теоретически и практически обоснованным методом и дает при лечении злокачественных опухолей

в ряде случаев положительные результаты; рентген- и радиумтерапия опухолей достигли громадного значения, они дополняют хирургический нож, а порой его заменяют. «Однако и лучистая терапия», по мнению проф. М. И. Лифшица, «есть средство могучее, но не специфическое, средство, разрушающее опухоль, но не разрушающее корней болезни, средство лечащее, но не излечивающее». Другие физические методы лечения злокачественных опухолей (прижигание, применение горячего воздуха, электролиз, диатермия и др.) являются паллиативными и далеко уступают место рентген- и радиумтерапии. И хирургическое и лучистое лечение злокачественных опухолей дает иногда очень ценные результаты, но оба эти метода еще далеки от причинного лечения, они дают большей частью лишь временный эффект. Вот почему мысль исследователя идет в направлении искания методов лечения бластоматозного роста путем влияния на весь организм, на его регуляторные системы.

Blumenthal F., высказываясь о терапии злокачественных опухолей, обращает внимание на то, что при лечении их необходимо преследовать две цели: во-первых, разрушить раковые клетки, во-вторых, мешать превращению здоровых клеток в злокачественные. Рентген- и радиумтерапия, а также и хирургическое лечение достигают отчасти первой цели. Диетотерапия, химиотерапия, органо- и гормонотерапия – все виды биологического лечения злокачественных опухолей, воздействуя на первичную опухоль и метастазы, одновременно влияют и на весь организм в целом.

Биологическая терапия заслуживает наибольшего внимания, и в этом направлении и должно идти, по нашему мнению, разрешение проблемы рациональной терапии злокачественных опухолей. По этому вопросу накопилась большая литература, в которой освещаются различные биологические методы терапии злокачественных опухолей, часто противоречащие по своей сущности один другому.

Принимая во внимание противоречия в предложениях разных биологических методов лечения опухолей, а также существующее в литературе мнение о тормозящем влиянии беременности на рост злокачественных опухолей, мы поставили перед собой задачу изучить влияние экстрактов из плаценты крысы, эмбриональной кожи ее, из эмбриона крысы, лишеной кожи, и экстрактов из плаценты человека на рост опухолей у животных, а также и у человека. Опыты и наблюдения нами производились в патофизиологической лаборатории Украинского центрального рентгенорадиологического и онкологического института.

Заключение

Подводя итог результатам, полученным на больных, мы должны отметить, что ни в одном случае после введения экстрактов не наблюдалось местной реакции в виде припухания, покраснения, резкой болезненности на месте инъекций. Все больные переносили инъекции вполне удовлетворительно.

Как видно из приведенных выдержек из историй болезней, большинство больных после впрыскивания экстрактов отмечали улучшение общего самочувствия: коечный больной переходил в группу ходячих, доставленный на носилках после нескольких инъекций начинал сам передвигаться. У больных появлялся аппетит. Некоторые больные прибавляли в весе. Резкие боли в области пораженного опухолью органа после инъекций экстрактов уменьшались, становились тупее и даже совершенно исчезали. Температура у многих больных под влиянием инъекций приходила к норме.

Экстракты из плаценты человека влияли, по нашим наблюдениям, не только на общее состояние больных, но и непосредственно на опухоль. Так, у больного В-ва до плацентотерапии изъязвленная опухоль на спине, занимавшая большой участок, покрытая вялыми грануляциями со зловонными гнойными выделениями, после 7 инъекций стала чище, грануляции посвежели, зловонные выделения значительно уменьшились, сама опухоль уменьшилась в объеме, местами наблюдался поверхностный распад опухоли. После 10 инъекций опухоль еще больше уменьшилась в объеме, поверхность ее стала плоской, узлы, из которых состояла опухоль, заметно уменьшились. После 11 инъекций опухоль продолжала поверхностно распадаться, причем этот процесс шел на глубину не более как на $\frac{1}{2}$ см, имел характер не кратерообразный, что характерно для типического распада опухолей, а плоскостной. После 16 инъекций выступающие узлы в нижнем отделе раны почти полностью распались и приняли характер язвы. После 22 инъекций рана прекрасно стала эпителизоваться, нижний отдел опухоли еще более уменьшился, принял характер плоской язвы, наклонной к рубцеванию.

У больной О-вой после 12 инъекций язва стала значительно меньше, края ее плотнее, ровнее; инфильтрат в стенках перегородки резко уменьшился. При исследовании получалось впечатление, что в конце концов слизистая оболочка прямой кишки и влагалища срастутся.

У больной С-т после 10 инъекций опухоль на задней левой стенке прямой кишки стала более четко очерченной, на вершине ее язва стала меньше. Язва производила впечатление подживающей.

У больного К-ко после 3 инъекций отек ступни уменьшился, уменьшилась и опухоль, она сморщилась; после 7 инъекций опухоль почти вдвое уменьшилась, отек левой ступни почти исчез. После 11 инъек-

ций опухоль еще больше уменьшилась по длиннику и стала более плоской; изъязвленная поверхность еще более очистилась, чем до впрыскивания экстрактов.

У больного Г-ва после 10 инъекций язвенная поверхность на губе очистилась, подсохла, уменьшилась в диаметре, как будто поджила, количество выделений значительно уменьшилось и исчез зловонный запах, бывший до инъекций.

У больного Ф-а после 3 инъекций дно раны очистилось, грануляции посвежели, в опухолях аксиллярных впадин отмечено исчезновение гиперемии кожи и увеличение серозного отделяемого.

У некоторых весьма тяжелых больных с далеко зашедшим опухолевым процессом с метастазами наблюдался после впрыскиваний экстрактов из человеческой плаценты резкий распад опухоли, от которой отваливались пласты ткани и выделялось большое количество серозной жидкости.

У всех больных, подвергнутых плацентотерапии, были произведены систематические исследования крови. Анализируя данные исследования крови, мы можем отметить следующий факт: во всех случаях, в которых наблюдалось улучшение субъективного состояния больного и течения самого патологического процесса, происходили сдвиги в сторону нарастания гемоглобина и количества эритроцитов. У некоторых больных отмечалось падение эозинофилов, падение количества лейкоцитов при сохраненной нейтрофилии. Понижение эозинофилов можно толковать в том смысле, что при лечении экстрактами из плаценты не было типичной протеинотерапии, ибо при последней, как известно, наблюдается повышение эозинофилов.

У некоторых больных производились повторные биопсии. Они обнаруживают, что после инъекций экстрактов из плаценты человека в опухолевой ткани наблюдаются альтеративно-экссудативные явления в виде слизевидности стромы с отеком и гноевидной инфильтрацией с большим количеством причудливых клеток новообразования.

В других случаях обнаружены дегенеративно-экссудативные явления в виде некроза и некробиоза, отека и лейкоцитарной инфильтрации, причем эти изменения настолько резко выражены, что стусшевают строение опухоли.

У больной П-ко при двукратном исследовании кусочков из шейки матки можно было констатировать особенно резко выраженные изменения в строении опухоли после 15 инъекций, где при микроскопическом исследовании элементы злокачественного новообразования не были обнаружены, а найдены лишь элементы волокнистой ткани с лейколимфоцитарной инфильтрацией.

У больной Б-то уже после 10 инъекций в опухолевой ткани наблюдались резко выраженные явления воспаления с большим количе-

ством гигантских уродливых опухолевых клеток одиночных и скоплениями. Эти изменения интенсивно обнаруживались при последующих инъекциях.

У больной А-ко после 10 инъекций были найдены альтеративные изменения, выразившиеся в появлении большого количества гигантских уродливых раковых клеток. Эти же изменения прогрессивно увеличивались после 17 инъекций, когда опухолевая ткань подверглась диффузному некрозу с гноевидной инфильтрацией; лишь кое-где встречались комплексы изуродованных раковых клеток.

Мы полагаем, что в опухолях в связи с применением экстрактов из человеческой плаценты наблюдаются резко выраженные альтеративно-дегенеративные и экссудативные изменения то в большей, то в меньшей степени. Надо сказать, что саркоматозная ткань, по-видимому, более сенсительна в отношении плацентарных экстрактов, чем раковая.

Выводы

На основании изложенных материалов мы полагаем возможным сделать следующие выводы:

1. При лечении опухолей крыс (саркомы Йенсена, саркомы Синельникова – Кричевского и карциномы Флекснера – Джоблинга) экстрактами из эмбриональных тканей мы наблюдали:

а) заметное уменьшение опухоли либо торможение ее роста во время инъекций и возобновление роста после прекращения их;

б) удлинение продолжительности жизни подопытных крыс даже при наличии большой опухоли;

в) отсутствие метастазов у подопытных опухолевых крыс;

г) ранний некроз опухоли у крыс с саркомой Йенсена, у которых обычно наблюдается поздний некроз;

д) отсутствие кистозного перерождения у крыс с саркомой Синельникова – Кричевского, у которых это перерождение наблюдается;

е) секвестрация опухоли у крыс с карциномой Флекснера – Джоблинга с последующим рубцеванием и часто исчезновением опухоли при удлинении жизни до 5–7 мес., что необычно при культивировании этого штамма.

2. У крыс с саркомой Йенсена и карциномой Флекснера – Джоблинга частота обратного развития пересаженной опухоли была большая, чем при обычном культивировании этих штаммов.

3. Предварительная обработка опытных крыс экстрактами до прививки опухоли понижала установленный процент прививаемости; по-видимому, предварительная обработка крыс плацентарными экстрак-

тами повышала резистентность организма животного по отношению к опухолям.

4. Экстракты из крысиных органов (плацента крысы, крысиный эмбрион, лишенный кожи, эмбриональная кожа крыс) давали больший процент положительных результатов на крысах, нежели экстракты из плаценты человека, примененные у опухолевых крыс. По-видимому, гетерогенные экстракты дают меньший эффект, что заставляет предполагать, что в данном случае протеинотерапия не играет главной роли.

5. Действие вводимых экстрактов эффективнее у самок, нежели у самцов.

6. Более благоприятное влияние оказывали экстракты при наличии небольших опухолей.

7. Экстракты влияют, по-видимому, как на общую сопротивляемость организма, так и непосредственно на опухоль, что подтверждают данные патогистологических исследований печени, селезенки и опухоли. Эти исследования всегда совпадали с клиническим течением болезни.

8. При введении экстрактов из человеческой плаценты раковым больным не наблюдалось ни местной, ни общей реакции (покраснение, припухание, болезненность на месте инъекции, повышение температуры, озноб).

9. Под влиянием экстрактов из плаценты человека у раковых больных наступало заметное улучшение субъективных ощущений.

10. Влияние экстрактов временное, так как после прекращения инъекций у опытных крыс возобновлялся рост опухоли, а у людей субъективные ощущения снова ухудшались.

11. Под влиянием экстрактов отмечалось нарастание гемоглобина, эритроцитов, уменьшалось количество эозинофилов и наблюдалась нейтрофилия.

**ТКАНЕВАЯ ТЕРАПИЯ.
ПЛАЦЕНТА**

Раздел XI

ОТОЛАРИНГОЛОГИЯ

Н.Т. ПРЯНИШНИКОВА

**Тканевая терапия при поражениях
слухового нерва, отосклерозе,
атрофическом ринофарингите и озене**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва 1954

Московский ордена Ленина медицинский институт
Кафедра болезней уха, горла и носа

Научный руководитель:
А.Г. Лихачев, профессор

Вопросы лечения тугоухости и атрофических катаров верхних дыхательных путей относятся к числу весьма актуальных в отоларингологии.

Несмотря на многочисленные методы, предложенные разными авторами, терапия этих заболеваний недостаточно эффективна. Естественным поэтому явилось испытание нового, успешно применяемого в других отраслях медицины метода тканевой терапии при болезнях уха, горла и носа.

Однако до сих пор не существует единого мнения о влиянии тканевой терапии на течение отоларингологических заболеваний, в частности поражений слухового нерва и атрофических процессов верхних дыхательных путей.

Целью настоящей работы является изучение эффективности тканевой терапии при поражениях слухового нерва, отосклерозе, атрофических ринофарингитах и озене.

* * *

Немногочисленные исследования по тканевой терапии изучаемых заболеваний, проведенные до нас, кроме разноречивости результатов, отличались еще и тем, что тканевые препараты применялись без учета их биологической активности, что, естественно, снижало научную ценность сделанных наблюдений.

В связи с этим в процессе проведения настоящей работы мы определяли биологическую активность тканевых препаратов. Для этой цели был выбран тест, показывающий влияние тканевых препаратов на регенерацию нарушенного эпителия роговицы лягушки (С. Р. Мучник).

Методика проведения опыта в основном заключается в следующем:

В центре роговицы двух парных, изолированных глаз лягушке при помощи круглого трепана с диаметром режущей коронки 1,5 мм и тонкого скальпеля под контролем бинокулярной лупы наносится дефект эпителия.

Один из травмированных глаз помещается в испытуемый экстракт, другой, парный – в физиологический раствор, на котором приготовлен этот экстракт (контроль).

Глаза остаются в растворах в течение 8 часов, после чего они переносятся в 0,005 % раствор прижизненного красителя (нейтральрота) на 1 час.

После окраски роговицы обоих глаз вырезаются по лимбу, расправляются в каплях красителя и распластываются на предметном стекле.

Контуры оставшихся дефектов зарисовываются при помощи рисовального аппарата и измеряются планиметром.

Сравнение полученных величин площадей дефектов в опытных и контрольных глазах одной и той же лягушки позволяет судить об активизирующем влиянии того или иного экстракта из консервированной ткани.

Всего по вышеуказанной методике было проведено 95 опытов на осенне-зимних лягушках одинакового веса и пола. Проверялась биологическая активность экстракта бычьей кожи, приготовленного по инструкции Института глазных болезней имени академика В. И. Филатова.

Результаты опытов представлены в таблице № 1, где дано отношение площадей дефектов в опытных и контрольных глазах. Это отношение – коэффициент опыт/контроль – показывает степень ускорения регенерации.

Таблица 1

Коэффициент опыт-контроль	0,500–0,699	0,700–0,899	0,900–1,000	Более 1,000
Количество лягушек	27	52	12	4

Из приведенной таблицы видно, что в большинстве опытов – 79 опытов из 95 (83 %) – размеры дефектов роговицы глаз одних и тех же лягушек после одинакового времени пребывания в испытуемых растворах при одной и той же температуре и одних исходных размерах дефектов были меньше в растворе экстракта, чем в физиологическом растворе, то есть восстановление дефекта шло быстрее в экстракте.

Отношение размеров дефектов в большинстве случаев колебалось от 0,5 до 0,9.

Таким образом, результаты исследований показали биологическую активность тканевого препарата.

* * *

Нами была применена тканевая терапия у 235 больных (725 подсадов ткани). Других видов лечения эти больные в период тканевой терапии не получали. Большинству больных (171 человек из 235) перед подсадками проводился предварительный курс инъекций алоэ (12–30 инъекций на курс, всего 9 071 инъекция).

Под нашим наблюдением с 1950 по 1954 г. находились 4 группы больных:

- 1) больные невритом слухового нерва,
- 2) больные отосклерозом,
- 3) больные атрофическим ринофарингитом,
- 4) больные озоной.

Все эти больные были тщательно и всесторонне обследованы (каждого больного мы обследовали совместно с терапевтом и невропатологом, большинство больных были консультированы окулистом и гинекологом, производилось: взвешивание больных, рентгенологическое исследование грудной клетки и придаточных пазух носа, общий анализ крови и мочи, серологические реакции на сифилис (цитологический анализ слизи из полости носа, ольфактометрия, исследование слуха речью, камертонами и аудиометром; у ряда больных (26) исследовался основной обмен).

Первая группа состояла из 100 больных невритом слухового нерва. Следует отметить, что, несмотря на целый ряд приемов, практически до сих пор остается трудным установить топик поражения слухового анализатора. Поэтому больных с тугоухостью по типу поражения звуковоспринимающего аппарата мы условно объединили в группу «невриты слухового нерва».

Эта группа больных характеризовалась следующим образом.

По возрасту

До 10 лет – 2 больных, от 11 до 20 лет – 16, от 21 года до 30 лет – 20, от 31 года до 40 лет – 14, от 41 года до 50 лет – 30, от 51 года до 60 лет – 16, старше 60 лет – 2 больных.

Следовательно, большинство больных были в возрасте от 21 года до 50 лет (64 человека).

По этиологическому фактору

Грипп – 15 больных, малярия – 7, скарлатина – 4, сыпной тиф – 6, брюшной тиф – 4, менингит – 5, энцефалит – 7, контузия – 7, роды – 3, возрастные изменения – 5, психическая травма – 2, заболевания среднего уха – 18, причина не установлена – 17 больных.

Таким образом, этиология невритов была различной, но 48 больных считали причиной понижения слуха перенесенные инфекционные заболевания.

По длительности заболевания

До 5 лет – 25 больных, от 6 до 10 лет – 22, от 11 до 15 лет – 17, от 16 до 20 лет – 14, от 21 года до 25 лет – 11, от 26 до 30 лет – 5, больше 30 лет – 6 больных.

При характеристике общего состояния наших больных следует отметить, что 57 из них не имели сопутствующих заболеваний, у 23

больных были обнаружены изменения со стороны сердечно-сосудистой системы, а у 20 установлены различные нарушения эндокринного аппарата и нервные расстройства.

Отоскопически: у 77 больных было отмечено отсутствие воспалительных явлений б/п. У 23 больных были обнаружены различные изменения в среднем ухе. Таким образом, у 77 больных было заболевание только звуковоспринимающего аппарата, у 23 – неврит слухового нерва и хронический катаральный отит.

Анализируя состояние слуха до лечения, мы с целью схематизации разделили всех больных на 3 группы.

В 1-ю группу (36 человек) – с резкой степенью тугоухости – были отнесены больные с отсутствием восприятия шопотной речи (30) или восприятием ее у раковины (6), а при аудиометрии – потерей слуха более 65 дБ.

Во 2-ю группу (34 человека) – средняя степень тугоухости – вошли больные, которые воспринимали шопотную речь на расстоянии от раковины до 1 метра, при аудиометрии потеря слуха равнялась 30–65 дБ.

Третью группу (30 человек) – слабая степень тугоухости – составляли больные, воспринимающие шопот на расстоянии от 0,5 до 1,5 м, а потеря слуха на чистые тоны колебалась от 15 до 30 дБ.

Следовательно, под наблюдением находились больные с наиболее тяжелыми формами неврита инфекционного происхождения, при большой давности процесса, с резким нарушением слуховой функции. Почти все больные (84 из 100) до тканевой терапии пользовались различными видами лечения, но безуспешно.

По мнению многих авторов, тканевая терапия стимулирует регенерационные процессы, способствует рассасыванию рубцов и воспалительных инфильтратов, оказывает болеутоляющее действие. Мы решили испытать лечение тканями при неврите слухового нерва в расчете на стимуляцию еще не погибшей окончательно нервной ткани. Кроме того, по мнению ряда авторов, лечение биогенными стимуляторами усиливает оздоровительные реакции организма, мобилизуя все защитительные приборы.

Для лечения больных применялись консервированные гомоткани (кожа трупа, плацента) и гетероткани (кожа, селезенка). В приготовлении материала и технике операции мы строго придерживались инструкций В. П. Филатова и Г. Е. Румянцева. Всего больным с невритом слухового нерва было сделано 292 подсадки ткани и 3 035 инъекций экстракта алоэ. Распределение количества подсажек ткани, приходящихся на каждого больного, следующее: 14 больным было сделано от 3 до 9 подсажек, 40 больным – по 2 подсадки и 16 больным удалось провести только 1 подсадку ткани.

Повторные подсадки проводились через 3–4 недели. Ткани вводились через разрез и при помощи специального шприца.

Критерием оценки результатов лечения были: изменение общего состояния больных, субъективные ощущения, данные исследования слуха речью, камертонами и аудиометром. Исследования производились до лечения и многократно после лечения.

На основании проведенных 100 наблюдений мы имели возможность отметить следующее: у 70 больных из 100 в результате лечения наступило улучшение общего состояния, выражающееся в улучшении настроения, сна, аппетита, в повышении работоспособности, уменьшении или исчезновении головных болей. Кроме того, у ряда больных (38) наблюдалась прибавка веса, нарастал процент гемоглобина в крови.

Под влиянием тканевой терапии ушные шумы прошли у 30 больных, уменьшились у 25 больных. Шум не изменился у 20 больных (у 25 больных шума не было).

Особое внимание уделялось исследованию изменения слуховой функции. Полученные данные после проведенного лечения были разделены на две группы – с улучшением слуха и без улучшения. К группе с улучшением были отнесены больные, у которых отмечалось улучшение слуха как для речи, так и для восприятия камертонов и тонов аудиометра. При оценке слуха мы различали:

Значительное улучшение – изменение восприятия шопота более чем на 2 метра по сравнению с исследованием до лечения; при аудиометрии понижение порога слуха более чем на 20 дБ.

Среднее улучшение – изменение восприятия шопота от 1 до 2 метров; понижение порога слуха на 15–20 дБ.

Незначительное улучшение – изменение восприятия шопота от 0,5 м до 1 м; понижение порога слуха на 10–15 дБ.

Изменение восприятия шопота или речи до 0,5 м нами не учитывалось. Изменение при аудиометрии в 5 дБ также не учитывалось как находящееся в пределах ошибок.

Следует отметить, что у ряда больных мы наблюдали диссоциацию в изменении восприятия речи и чистых тонов. Таким образом, распределение больных по группам условно.

Результаты тканевой терапии невритов слухового нерва представлены в таблице 2.

Из таблицы видно, что непосредственные результаты лечения невритов слухового нерва вполне удовлетворительные. Значительное улучшение слуха было у 16 больных, среднее улучшение – у 11 и незначительное – у 24. Всего улучшение слуха отмечена у 51 больного.

Результаты тканевой терапии невритов слухового нерва

Результаты лечения	Непосредственные (наблюдения до 1 года)			Отдаленные (наблюд. свыше 1 года до 3 л. 2 мес).		
	Заболевание		Всего больных	Заболевание		Всего больных
	Неврит слухового нерва	Неврит сл. нерва и забол. средн. уха		Неврит слухового нерва	Неврит сл. нерва и забол. ср. уха	
Улучшение слуха:						
значительное	10	6	16	8	3	11
среднее	6	5	11	1	1	2
незначительное	20	4	21	10	6	16
Всего с улучшен.	36	15	51	19	10	29
Без изменения	41	8	49	46	10	56
Неизвестны		-	-	12	3	15
Общее число больных	77	23	100	77	23	100

Отдаленные результаты лечения хуже непосредственных. В группу с улучшением вошли 29 человек. Остальные 56 человек были отнесены в группу без улучшения. Из 29 больных с улучшением значительное улучшение слуха отмечено у 11, среднее – у 2, незначительное – у 16.

К отдаленным результатам мы относили наблюдения свыше 1 года. Из 85 больных с известными отдаленными результатами лечения 48 наблюдались от 1 года до 2 лет, 37 – более 2 лет.

Следует отметить, что метод консервации ткани (по В. П. Филатову или Г. Е. Румянцеву), вид ткани, способ ее введения в организм, через разрез или при помощи шприца, не имеют существенного значения для получения благоприятного результата лечения при неврите слухового нерва. С другой стороны, для получения хороших результатов определенную роль играет количество подсажек ткани. Повторные подсадки обычно улучшают результаты предыдущей терапии или восстанавливают их.

По нашим наблюдениям, эффективность лечения зависела от возраста больного, давности заболевания, степени понижения слуха.

Более положительный результат наблюдался при тканевой терапии комбинированных поражений звуковоспринимающего и звукопроводящего аппарата, чем при лечении «чистых» невритов слухового нерва.

Вторая группа состояла из 30 больных отосклерозом в возрасте от 17 до 50 лет, с давностью процесса от 2 до 30 лет. Всего сделана 94 подсадки ткани и 1741 инъекция экстракта алоэ.

В результате лечения у 23 больных из 30 было отмечено улучшение общего состояния. У 5 больных исчез субъективный шум, у 12 – шумы уменьшились, у 13 – остались без изменения.

Улучшение слуха в различной степени (улучшение восприятия – шопотной речи на 1–2 м, при аудиометрии – 10–20 дБ) наблюдалось у 6 больных с комбинированным поражением (отосклероз и хронический катаральный отит) и лишь у одной больной с «чистой» формой отосклероза. Поскольку указанный положительный результат наблюдался только в течение 4–5 месяцев, мы не склонны придавать ему значение и считаем, что **тканевая терапия отосклероза безрезультатна.**

Третья группа состояла из 30 больших **атрофическим ринофарингитом**, которым было сделано 64 подсадки ткани и 1015 инъекций экстракта алоэ.

Распределение больных по возрасту: от 11 до 20 лет – 11 больных, от 21 года до 30 лет – 8, старше 30 лет – 11 больных.

Распределение больных по длительности заболевания: до 5 лет – 13 больных, от 6 до 10 лет – 7, от 11 до 15 лет – 6, от 16 до 20 лет – 4 больных.

Большинство (23) не имело сопутствующих заболеваний. Патологические изменения других лор-органов отмечены у 10 больных: атрофический ларингит – у 8, гнойный гайморит – у 2.

По степени атрофии с целью схематизации больные атрофическим ринофарингитом были разделены на 2 группы.

Первая группа (8 больных) характеризовалась умеренно широкими носовыми ходами. Слизистая оболочка носа и глотки сухая, корок нет, запаха нет, обоняние нормальное.

Во вторую группу отнесены больные с выраженной атрофией слизистой носа и глотки (22 больных). Носовые ходы широкие, нижние раковины уменьшены в размере за счет атрофии слизистой оболочки; слизистая оболочка носа и глотки истончена, сухая; есть корки; у ряда больных небольшой запах из носа; у 17 больных обоняние понижено или отсутствует; у 8 больных этой группы атрофический процесс распространялся на слизистую гортани.

В результате лечения общее состояние улучшилось у 22 больных из 30. При отоларингологическом обследовании результаты лечения атрофических ринофарингитов выразились в следующем.

Исчезновение корок, появление влажности слизистой оболочки наблюдалось у 17 больных (сюда же отнесены больные, у которых не было корок, а слизистая стала влажной). Исчезновение корок

при остающейся сухости слизистой оболочки отмечено у 11, и только у 2 больных с большой длительностью заболевания и резко выраженной атрофией тканевая терапия оказалась безрезультатной.

Следовательно, непосредственные результаты лечения атрофических ринофарингитов можно считать хорошими.

Отдаленные результаты (срок наблюдения за больными этой группы от 6 мес. до 3½ лет) хуже непосредственных. Значительное улучшение наблюдалось у 5 больных, улучшение – у 9. Отсутствовали изменения у 16 больных.

Четвертую группу составили 75 больных **озеной**.

Распределение больных оzenой по возрасту: моложе 10 лет – 2 больных, от 11 до 20 лет – 24, от 21 года до 30 лет – 33, от 31 года до 40 лет – 12, от 41 года до 50 лет – 3, старше 50 лет – 1 больной; таким образом, 59 больных из 75 были в возрасте до 30 лет.

Распределение больных по длительности заболевания: до 5 лет – 26 больных, от 6 до 10 лет – 26, от 11 до 15 лет – 9, от 16 до 20 лет – 9, более 20 лет – 5 больных.

Характеризуя общее состояние больных, можно отметить, что большинство (55) не имели сопутствующих заболеваний. Патологические изменения других лор-органов выражались, главным образом, в распространении атрофического процесса на нижележащие отделы верхних дыхательных путей: атрофический фарингит был у 29 больных, атрофический фаринголарингит – у 26.

По степени атрофии тканей полости носа все больные были разделены на 2 группы.

Озена I степени характеризовалась широкими носовыми ходами с атрофическими нижними раковинами; слизистая оболочка истончена и суха; толстые корки темно-зеленого цвета выполняют преимущественно верхнезадние отделы полости носа. Запах из носа резко выражен; обоняние отсутствует или значительно понижено. Таких больных было 34.

Озена II степени характеризовалась резко выраженной атрофией костного скелета носовой полости, очень широкими носовыми ходами. Слизистая, оболочка чрезвычайно тонка, суха и на всем протяжении покрыта толстыми корками черно-зеленого цвета с резким зловонным запахом. У всех больных этой группы было отмечено образование корок в носоглотке и на задней стенке глотки, у 26 атрофический процесс распространялся и на слизистую гортани. Обоняние отсутствует.

Для исследования обоняния была использована шкала, применяемая при отборе в части Советской Армии. Нормальным обоняние считалось, если больной различал все четыре запаха указанной шкалы. Если не различал хотя бы одного – обоняние считалось пониженным.

Больные с полной потерей обоняния не различали запаха ни одного из этих веществ. До лечения обоняние отсутствовало у 52 больных, было резко понижено (различали только один запах) у 23.

Больные неоднократно подвергались осмотру в период лечения. Критерием для оценки результатов лечения были: 1) субъективные ощущения больных; 2) состояние верхних дыхательных путей; 3) изменения в клеточном составе слизи носовой полости.

Всего было сделано 275 подсадок ткани и 3280 инъекций экстракта алоэ. 32 больным было сделано от 4 до 10 подсадок ткани, 15 больным – 3 подсадки, 10 – 2 подсадки и 9 больным – 1 подсадка.

Необходимо прежде всего отметить, что тканевая терапия оказала благоприятное влияние на общее состояние 51 больного озоной.

У 17 больных наблюдалось значительное улучшение, характеризующееся исчезновением запаха и корок, появлением влажности слизистой оболочки полости носа.

У 17 больных было улучшение, выражающееся в исчезновении или уменьшении запаха, уменьшении корок при появившейся влажности слизистой оболочки полости носа.

У 33 больных было установлено незначительное улучшение: уменьшение запаха и корок при остающейся сухости слизистой оболочки.

Только у 8 больных из 75 состояние слизистой полости носа осталось без изменения.

Под отдаленными результатами лечения озоны мы подразумевали результаты наблюдения больных от 6 мес. до 3 лет.

Известные нам для 63 больных отдаленные результаты лечения оказались хуже непосредственных.

Ни в одном случае мы не наблюдали значительного улучшения. Улучшение отмечено у 23 больных из 63, причем у 19 больных слизистая оболочка осталась сухой.

У 40 больных изменения обнаружены не были. Обоняние под влиянием лечения улучшилось у 24 больных, осталось без изменения у 51 больного.

Интересные данные были получены при цитологическом исследовании слизи из полости носа (375 анализов). Результаты этих исследований можно разделить на три подгруппы.

Первая подгруппа (28 больных). После подсадки появляются полибласты, начинается фагоцитоз часто встречающихся при озоне бактерий – диплобацилл озоны.

После второй подсадки диплобациллы исчезают.

Лучший клинический результат наблюдался у большинства именно этой группы больных.

Вторая подгруппа (26 больных). После первой подсадки наступает очень замедленный фагоцитоз, диплобациллы не исчезают. После

второй подсадки остаются единичные диплобациллы. Через 1½ месяца после подсадки диплобациллы снова появляются в том же количестве, как до операции.

Третья подгруппа (21 больной). Подсадка не изменяет характера слизи.

Цитологические исследования слизи из полости носа показывают, что после подсадки увеличивается количество слизи, фагоцитарная функция в области очага заболевания в большинстве случаев повышается, появляются полибласты, усиливается фагоцитарная функция лейкоцитов; количество их увеличивается, количество диплобацилл уменьшается вплоть до исчезновения. Все эти изменения касаются главным образом больных, которые не имеют иных заболеваний, кроме озоны. Таким образом, клеточный анализ слизи может служить своеобразным тестом при подсадках.

В процессе работы было отмечено, что возраст, длительность заболевания, степень поражения тканей полости носа влияют на эффективность лечения. Влияет на исход лечения и количество подсадок ткани. Повторные подсадки часто улучшают результат, полученный от одной подсадки ткани, или же восстанавливают последний.

С целью более детального изучения влияния тканевой терапии на некоторые сложные функции организма мы исследовали динамику основного обмена у ряда больных по ходу их лечения тканевыми препаратами. Следует отметить, что этот вопрос почти не освещен в литературе.

Основной обмен определялся по Кроту у 26 больных.

После первой подсадки ткани мы наблюдали изменения основного обмена у 24 больных из 26, которые выразились в следующем.

В группе больных с исходным нормальным обменом (23% от всех больных) было отмечено временное повышение основного обмена на 20–30%, который затем, к 3–4-й неделе, приходил к норме.

Там, где основной обмен до лечения был понижен (8%), наблюдалось повышение последнего на 30–50%.

В группе больных с повышенным обменом (69% всех больных) у большинства отмечалась тенденция к понижению последнего на 20–50%, т. е. нормализация обмена.

Таким образом, можно считать, что тканевая терапия оказывает благоприятное действие на основной обмен, так как при ее применении имеется тенденция к нормализации последнего.

Заканчивая изложение клинических наблюдений, следует указать, что в послеоперационном периоде после 39 подсадок (из 725) были осложнения. Подсадки ткани дали непосредственно после операции общую реакцию (повышение температуры до 38–39°, слабость, ощущение «разбитости» в течение 2–5 дней) – у 12 больных.

Сводная таблица результатов тканевой терапии

Заболевание	Общее число больных	РЕЗУЛЬТАТЫ								
		Непосредственные				Отдаленные				
		Значительное улучшение	Улучшение	Незначительное улучшение	Без перемен	Значительное улучшение	Улучшение	Незначительное улучшение	Без перемен	Неизвестно
Неврит слухового нерва	100	16	11	24	49	11	2	16	56	15
Отосклероз	30	0	0	7	23	0	0	0	30	0
Атрофический ринофарингит	30	17	11	0	2	5	9	0	16	0
Озена	75	17	17	33	8	0	41	19	40	12

Местная реакция – в виде сыпи в месте подсадки, секвестрации ткани и нагноения – наблюдалась у 26 больных.

У одной больной озеной на 12-й день после второй подсадки развилась острая диффузная экзема.

Как правило, все реактивные явления у больных проходили в течение первой недели. Важно отметить, что процент осложнений при использовании консервированной ткани по методу В. П. Филатова (473 подсадки) равнялся 1,69, а при методе Г. Е. Румянцева (252 подсадки) осложнения наблюдались в 12% случаев.

Выводы

1. Тканевая терапия оказывает влияние на весь организм. У большинства больных (166 из 235) улучшилось общее состояние (улучшение сна, аппетита, уменьшение или исчезновение головных болей, повышение работоспособности).

2. При применении тканевой терапии наблюдается тенденция к нормализации основного обмена.

3. Лечение консервированными тканями больных с поражением слуха по типу нарушения звуковоспринимающего аппарата дало улучшение слуха непосредственно в процессе лечения у 51 больного из 100 (51 %), а при длительном сроке наблюдения у 29 больных из 85 (34 %).

4. Тканевая терапия отосклероза безрезультатна.

5. Лечение консервированными тканями озены дает у большинства больных только временное (до 3–6 месяцев) улучшение.

6. Результаты тканевой терапии атрофических ринофарингитов необходимо признать более успешными, чем озены: улучшение наблюдалось у 14 больных из 30 при сроке наблюдения до 3½ лет.

7. Эффективность тканевой терапии находится в определенной зависимости от возраста больных, длительности заболевания, тяжести процесса, количества проведенных курсов тканевой терапии. Повторные подсадки ткани обычно восстанавливают или улучшают полученный ранее результат.

8. Метод консервации ткани (по В. П. Филатову или Г. Е. Румянцеву), способ введения ее в организм – через разрез или при помощи шприца не влияют на результаты лечения указанных выше заболеваний.

9. Целесообразнее рекомендовать способ консервации тканей по основному методу В. П. Филатова, так как при нем во много раз реже наблюдаются послеоперационные осложнения.

10. Метод введения консервированных тканей с помощью специального шприца удобен, прост, реже дает осложнения, меньше травмирует психику больного.

11. Тканевой препарат бычьей кожи активен. Активность может быть определена биологическим путем при помощи теста с регенерацией дефекта роговицы лягушки.

12. Применение тканевой терапии полезно при лечении поражений слухового нерва и атрофических ринофарингитов.

**ТКАНЕВАЯ ТЕРАПИЯ.
ПЛАЦЕНТА**

Раздел XII

ПЕДИАТРИЯ

НАМСАРАЙЖАБ ДАМЧА

**Тканевая терапия
при некоторых хронических
заболеваниях
у детей раннего возраста**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва 1954

Кафедра детских болезней
1-й Московский ордена Ленина медицинский институт

Защита диссертации состоялась в 1-м Московском
ордена Ленина медицинском институте 01.03.1954.
С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке института.

В директивах XIX съезда Коммунистической партии Советского Союза придается огромное значение профилактическому направлению в медицине. В советском социалистическом обществе народное здравоохранение представляет собою стройную систему профилактических и лечебных мероприятий, предусмотренных государством и народно-хозяйственным планом. Профилактическое направление во всей своей полноте особенно отчетливо поставлено в области охраны здоровья детей. Одной из задач оздоровления детей является борьба с хроническими расстройствами питания (гипотрофии) и хроническими пневмониями, поскольку эти состояния могут считаться «преморбидными» для развития ряда заболеваний.

Успехи в борьбе за снижение заболеваемости и смертности детей тесно связаны со своевременным и правильным лечением хронических расстройств питания у детей раннего возраста. Хронические расстройства питания представляют чрезвычайно сложный процесс, при котором в первую очередь помимо задержки веса выступает падение иммунитета, снижение сопротивляемости к инфекциям и факторам вредности, а также выносливости к пище. В результате этого ребенок-гипотрофик легко заболевает, а всякое заболевание, как известно, усугубляет расстройство питания (гипотрофию), создавая порочный круг чередования заболеваний и их последствий.

Поэтому лечение хронического расстройства питания представляет трудную задачу. Нередко при тяжелых формах дистрофии бывают бессильными все существующие лечебные мероприятия. Естественно, что поиски наиболее эффективных лечебных мероприятий составляют все еще нерешенную проблему.

По литературным данным, имеются указания на хорошую эффективность тканевой терапии при целом ряде заболеваний детского организма: бронхиальной астме, хронической пневмонии, холецистите, туберкулезе, ревматизме, при некоторых хирургических заболеваниях, рубцовых сужениях и, в том числе, при хронических расстройствах питания (Гранат Е. Е., Раскина М. В., Юровская П. Н., Рословлева И. Г., Айзенберг Л. М., Копопко А. И., Агафонова Е. И.).

Согласно гипотезе о тканевой терапии, она относится к биогенным стимуляторам, благоприятно действующим на весь организм; при этом усиливаются физиологические функции и ферментативные процессы, что способствует выздоровлению организма при любом заболевании. Академик В. П. Филатов указывает, что при тканевой терапии стихают воспалительные процессы, рассасываются рубцы и исчезают аллергические проявления.

Исходя из вышеизложенного, нам казалось, что метод тканевой терапии, предложенный академиком В. П. Филатовым, найдет свое применение при лечении хронических расстройств питания и хрониче-

ских пневмоний, при которых наступают глубокие изменения процессов обмена, расстройства функции ряда органов и систем, что приводит к снижению иммунитета, а следовательно, и к развитию состояния дизергии.

При лечении таких больных огромную роль играет не столько терапия, направленная на те или иные болезни, сколько общеукрепляющее комплексное лечение, в том числе и стимулирующие средства, изменяющие реактивность организма.

Целью настоящей работы является изучение эффективности тканевой терапии: 1) при хроническом расстройстве питания, 2) при хронической пневмонии, 3) при бронхиальной астме. Мы учитывали, что изменение реактивности организма при этих заболеваниях будет также способствовать процессу выздоровления.

Результаты клинического наблюдения над применением тканевой терапии при хроническом расстройстве питания, при хронической пневмонии и бронхиальной астме у детей младшего возраста

В клинике детских болезней I Московского ордена Ленина Медицинского института тканевая терапия проводилась по методу акад. В. П. Филатова в виде подкожных и внутримышечных инъекций экстрактов плаценты (10–20%), алоэ и подсадки ткани плаценты через шприц конструкции Курсикова. Исключение составляют дети с бронхиальной астмой, получившие подсадки ткани надпочечника по методу Г. Е. Румянцева оперативным путем.

Большинство детей (38) получили тканевую терапию по одному курсу; каждый курс состоял от 10 до 30 инъекций в зависимости от реакции ребенка на лечение; только 12 детей получили повторные курсы тканевой терапии (чаще два курса). Мы не проводили широко повторные курсы этого вида лечения (3–4 раза), если не было большого эффекта от первых курсов.

Под нашим наблюдением находилось всего 50 детей, преимущественно раннего возраста (от 2 месяцев до 3–4 лет).

В зависимости от вида заболевания дети распределялись следующим образом: а) хроническое расстройство питания – 31 ребенок; б) хроническая пневмония – 13 детей; в) бронхиальная астма – 4 детей.

В оценке эффективности тканевой терапии мы исходили из указаний проблемной комиссии по тканевой терапии Ученого совета Министерства здравоохранения РСФСР. Нами проведено клиническое

наблюдение до и после тканевой терапии с учетом сравнения эффективности другого вида терапии, проведенной до применения тканевой терапии. Тканевая терапия применялась у больных после ликвидации острых процессов и сопутствующих заболеваний.

Контроль наших наблюдений состоял в следующем:

а) тщательное клиническое наблюдение как до, так и после тканевой терапии; в отдельных случаях проведено наблюдение и в катамнезе в более или менее отдаленные сроки;

б) проводился общий анализ крови, мочи и исследование испражнений на перевариваемость; последние исследования позволяли до известной степени судить о функции кишечника;

в) повторные рентгеноскопии и рентгенографии грудной клетки;

г) проводилась проба синячка по Тарноградскому для определения реактивности организма под влиянием тканевой терапии.

Результаты наших наблюдений следующие.

1. В группе детей с хроническим расстройством питания полученные нами результаты терапии имели прямую зависимость от степени гипотрофии и от тяжести общего состояния детей, т. е. от степени дизергии. Чем больше были выражены степень гипотрофии и продолжительность развития дистрофических состояний, тем труднее и медленнее шли восстановительные процессы. Поэтому у ряда детей тканевая терапия не давала желаемых результатов. Из 31 ребенка с хроническим расстройством питания (среди них с гипотрофией I степени – 12, гипотрофией II степени – 16, с гипотрофией III степени – 3) тканевая терапия только у 4 детей дала более или менее хорошие результаты. Эти дети имели сравнительно меньший срок развития гипотрофии, т. е. более острое ее развитие в отличие от остальных детей с расстройством питания. У 11 детей можно было отметить лишь некоторое улучшение общего состояния; у 9 детей заметных изменений не было; у 6 детей имелось резкое ухудшение в состоянии, а у одного ребенка был летальный исход.

Таким образом, у 15 детей из 31 (т. е. в половине случаев) не было заметного терапевтического эффекта, а у одного ребенка наступила смерть.

Анализ удовлетворительных результатов тканевой терапии у 15 детей показывает, что большинство из этих детей получило комбинированное лечение, т.е. витаминотерапию, ферментотерапию, лечебную физкультуру, реже переливание крови; при наличии показаний им применялись антибиотики и сульфаниламиды. Прежде чем проводить комбинированное лечение, мы убеждались в необходимости его последовательного применения в процессе наблюдения за детьми. С другой стороны, комбинированное лечение заметно улучшало результаты терапии по сравнению с проведением одной тканевой терапии.

2. У детей с хронической пневмонией также имелись нарушения питания, но в более легкой форме. Из 15 детей данной группы у 6 получено незначительное улучшение, но трое из них дали очередное обострение хронической пневмонии спустя 6–7 и 9 месяцев. При этом необходимо отметить, что у этих детей мы не наблюдали обратных изменений легких в динамике рентгенологической картины, хотя некоторые инфильтративные изменения, отмеченные в фазе обострения хронических пневмоний, казалось, проходили довольно быстро.

У четверых детей под влиянием тканевой терапии заметного улучшения не наступило, а у двух больных с бронхоэктатической болезнью после применения тканевой терапии отмечалось прогрессирующее ухудшение процесса в легких.

У троих детей тканевая терапия, проведенная по поводу затяжного, рецидивирующего течения острой пневмонии, не дала эффекта. Мы обнаружили, что при проведении тканевой терапии у детей с хронической пневмонией и пневмонией с рецидивирующим течением наблюдаются обострения процесса в легких, выраженные в различной степени. Некоторые из обострений приводили к ухудшению общего состояния. При этом у большинства детей изменения реактивности организма выступали настолько отчетливо и носили явно аллергический характер, чем можно объяснить в ряде случаев возникновение эозинофильного инфильтрата с характерными изменениями в картине крови.

3. При применении тканевой терапии у детей с бронхиальной астмой ни у одного больного не было отмечено улучшения. Наоборот, у 3 детей после применения тканевой терапии бронхиальная астма приняла тяжелую форму; эти дети в течение длительного времени (6–8 месяцев) не выходили из состояния стойкого астматического статуса с периодическими усилениями приступов удушья. При этом у двоих детей в дальнейшем развилась картина хронической пневмонии с постепенно нарастающим ухудшением процесса в легких, а следовательно, и явлений бронхиальной астмы. По-видимому, при наличии уже наступивших вторичных изменений в легких тканевая терапия не только не дает положительного эффекта, но и нередко ухудшает состояние болезни, ее последующее течение. Об этом свидетельствуют наши наблюдения, согласно которым возникновения приступов бронхиальной астмы отмечаются в ближайшее время после подсадки ткани надпочечника. С другой стороны, развитие приступов бронхиальной астмы часто совпадало с прекращением дачи эфедрина. Несмотря на небольшое число наблюдений, мы считаем, что тканевая терапия при бронхиальной астме не является таким эффективным средством, исключающим другие виды терапии.

Таковы вкратце результаты применения тканевой терапии по отдельным заболеваниям. На основании вышеизложенного мы считаем,

применение тканевой терапии при хронической пневмонии и бронхиальной астме малоэффективным, особенно при тяжелых формах этих заболеваний с большой давностью процесса, при наличии вторичных осложнений.

Мы не придавали большого значения отдаленным результатам лечения тканевой терапии, в особенности там, где это касалось детей с хроническими расстройствами питания. Как известно, решающим фактором закрепления достигнутых результатов лечения являются условия внешней среды: организация режима, быта, питания и другие обстоятельства, в которые эти дети попадают после выписки из клиники. Отсюда понятно, почему наши наблюдения в основном сосредоточивались на первых 2–3 месяцах после назначения тканевой терапии.

Таким образом, мы получили очень небольшое число удовлетворительных результатов в основном при хроническом расстройстве питания, при условии обязательного комбинированного лечения. Малая эффективность тканевой терапии у детей в наших наблюдениях, по-видимому, находится в прямой зависимости от тяжести состояния, обусловленной длительностью развития расстройства питания, начавшегося нередко с первых месяцев жизни. Последнему способствовали ранний перевод на искусственное кормление, последствия перенесенных заболеваний, их осложнений. Следовательно, несмотря на некоторые положительные сдвиги и ликвидацию острых процессов до тканевой терапии, мы все же имели у большинства детей преморбидное состояние и связанные с этим резкие изменения функции ряда органов и систем, обуславливающих и поддерживающих расстройства питания.

В процессе проведения тканевой терапии мы имели у большинства детей явления обострения основных или сопутствующих заболеваний, возникновение острых заболеваний (катара верхних дыхательных путей, пневмонии, диспепсии, кишечного токсикоза, пиурии, ангины, фурункулеза и т. д.).

При этом отмеченные заболевания нередко появлялись наряду с некоторым улучшением общего самочувствия и в отдельных случаях и общего состояния.

Анализ характера этих обострений показал, что они преимущественно проявляются со стороны органов дыхания. На фоне применения тканевой терапии возникшие заболевания имеют измененное течение, проявляясь либо в легкой, либо в гиперергической форме и нередко заканчиваются быстро. Часть отмеченных заболеваний имели ясную аллергическую природу. К таковым относятся аллергические катары верхних дыхательных путей, летучие инфильтративные изменения в легких, вплоть до развития эозинофильных инфильтратов и сывороточной болезни. В подтверждение аллергической природы отмеченных

заболеваний мы у большинства детей наблюдали соответствующие изменения периферической крови, носящие заметную аллергическую направленность. У большинства детей отмечалось уменьшение количества лейкоцитов, в отдельных случаях достигающее до лейкопении, уменьшение числа нейтрофилов с одновременным увеличением количества лимфоцитов. Количество моноцитов, а чаще количество эозинофилов нарастало и нередко доходило до больших цифр – 17–22,5%. Тканевая терапия не оказывала нормализующего влияния на красную кровь. Наличие анемии требует соответствующего лечения.

В процессе тканевой терапии нами отмечено, что рахитические проявления прогрессируют, если не применяется специфическое антирахитическое лечение.

Явления неспецифической хронической пневмонии у детей-гипотрофиков не поддавались тканевой терапии.

Свойство тканевой терапии спровоцировать или вызвать обострения отдельных перенесенных или скрыто текущих заболеваний, вплоть до развития общего тяжелого состояния, нам кажется, достаточно убедительно показывает, что применение тканевой терапии не является далеко безразличным, возможно, и не безвредным. Это позволяет сделать заключение, что применение тканевой терапии не повышает иммунобиологической сопротивляемости организма; тканевая терапия, возможно, в ряде случаев оказывает отрицательное влияние, если учесть, что отмеченные выше заболевания у больных в основном возникали вслед за применением тканевой терапии.

В наших наблюдениях применялись в основном препараты тканевой терапии, не дающие у детей «отрицательной фазы» (экстракт плаценты, алоэ), а подсадка ткани консервированной плаценты через шприц конструкции Курсикова и ткани надпочечника оперативным путем не давала так называемой «отрицательной фазы», которая наблюдалась Е. Е. Гранатом, А. И. Конопко у детей. Однако это не исключало возможности возникновения ряда ухудшений, наблюдаемых в периоде после тканевой терапии. Отмеченные нами ухудшения в состоянии больных после тканевой терапии, как правило, являлись результатами явного обострения прошедших ранее заболеваний и скрыто текущих патологических процессов. Таким образом, результаты применения тканевой терапии оказались весьма мало удовлетворительными, принимая во внимание наличие обострений. Сравнительный анализ клинических наблюдений в периоде до и после тканевой терапии, в случаях применения только одной тканевой терапии, не дает право признать преимущество тканевой терапии перед общей терапией.

Об относительном улучшении состояния детей-гипотрофиков до и после проведения им тканевой терапии можно судить, сопоставляя проценты отставания веса до и после этого лечения (табл).

Как видно из таблицы, достигнуты лишь относительные улучшения в процентах отставания в весе, не говоря о некоторых ухудшениях. У большинства детей гипотрофия остается в тех же процентах отставания как до, так и после применения тканевой терапии.

Резюмируя наши наблюдения, нужно признать, что наши результаты от применения тканевой терапии являются довольно разнородными и вместе с тем малоэффективными. Обращает на себя внимание тот факт, что получаемые удовлетворительные и даже хорошие результаты были достигнуты наряду с обострением ряда основных или возникновением сопутствующих заболеваний, наблюдавшихся значительно чаще, чем это было до тканевой терапии.

Отсюда нам кажется, что тканевая терапия, представляя из себя весьма сильный раздражитель, и, по-видимому, в отдельных случаях может усугубить и без того имеющееся «преморбидное состояние» у детей-гипотрофиков и тем самым нарушить их неустойчивое защитнофизиологическое равновесие. Поэтому при хроническом расстройстве питания, когда имеется налицо заметное снижение сопротивляемости и иммунитета, нам кажется, необходимо соблюдать осторожность в применении тканевой терапии, строго учитывая реакции ребенка на этот вид терапии.

Средние показатели отставания веса в процентах до и после тканевой терапии

Процент отставания в весе Степень гипотрофии	До тканевой терапии		После тканевой терапии
	при поступлении	перед началом тканевой терапии	по окончании ткан. терапии – через 1–2 мес. от начала назначения ткан. терапии
Гипотрофия I степени	11–21 %	8–20 %	9–17 %
Гипотрофия II степени	22–36 %	22,5–35 %	17–34 %
Гипотрофия III степени	50–60 %	48–68 %	50–60 %

При тяжелых формах гипотрофии, когда налицо имеются явления анемии и полигиповитаминоза с глубокими нарушениями обмена веществ, тканевая терапия не может заменить таких стимулирующих средств, как переливание крови и комплекс других общеукрепляющих

лечений (режим, полноценное питание, лечебная гимнастика, витаминотерапия, ферментотерапия, серотерапия и т. д.).

В наших наблюдениях мы имели дело с организмом, у которого нарушения всех процессов не только зашли гораздо глубже в процессе длительно текущих гипотрофий, но и нередко имелись хронически текущие инфекционные очаги. В этих случаях тканевая терапия не может являться самостоятельным видом терапии. Мы отметили, что перенесенные на фоне тканевой терапии заболевания, несмотря на относительную легкость течения, не являются безразличными для детей с хроническим расстройством питания и в отдельных случаях могут привести к тяжелому состоянию.

Таким образом, исходя из собственных наблюдений, мы рассматриваем, что действие тканевой терапии весьма приближается к действию неспецифической раздражающей терапии.

Это обстоятельство является особенно серьезным в отношении детей раннего возраста, инфицированных туберкулезом. (Примером является ребенок С. с фиброзным бронхаденитом, у которого после начатой тканевой терапии появилась перифокальная инфильтрация в легочной ткани вокруг увеличенных плотных прикорневых узлов).

Таким образом на основании собственного наблюдения мы позволили себе сделать следующие выводы.

1. Тканевая терапия является одним из видов стимулирующей (раздражающей) терапии, **но обладающей вместе с тем свойством резко изменять реактивность организма детей.** Изменяя состояние реактивности организма, она способствует возникновению и обострению ряда заболеваний и, в том числе, вызывает аллергические проявления. Клиническая картина заболеваний, отмечаемых на фоне тканевой терапии, носит характер от легких до гиперергических форм, говорящих об изменении реактивных свойств организма.

2. Тканевая терапия в патологиях детского возраста показала себя стимулятором не столько физиологических, сколько патологических процессов. При проведении тканевой терапии у детей с хроническим расстройством питания, хронической пневмонией и бронхиальной астмой обостряются основные заболевания, наряду с этим нередко выявляются (оживляются) ранее прошедшие или скрыто текущие инфекционные процессы.

3. Тканевая терапия при любой степени хронического расстройства питания различной этиологии при наличии сопутствующих заболеваний и вялотекущих процессов не оказывает благоприятного влияния и требует крайней осторожности ее применения у детей. В отдельных случаях тканевая терапия вызывает тяжелейшее состояние.

4. Тканевая терапия едва ли показана при туберкулезе детей. Однако она может найти применение при некоторых формах других хро-

нических заболеваний, где обострения процесса являются существенным стимулом для его излечения.

5. Тканевая терапия не оказывает нормализующего влияния на формулы крови. Процент гемоглобина и количество эритроцитов не увеличиваются. При хроническом расстройстве питания у детей, при наличии анемии тканевая терапия не может заменить таких высокоэффективных методов лечения, как переливание крови.

6. Тканевая терапия не оказывает благоприятного влияния на течение рахита и на явления полигиповитаминоза.

7. Тканевая терапия является лишь дополнительным методом стимулирующей терапии, имеющим только некоторое вспомогательное значение. Она может применяться лишь наряду с другими лечебными мероприятиями, так как под влиянием тканевой терапии у отдельных детей повышается общий тонус, улучшается аппетит, весовая кривая имеет склонность к нарастанию.

8. Несмотря на необходимость изменения реактивности организма детей с хроническим расстройством питания, стимуляция ее тканевой терапией не всегда может вызывать полезно направленную защитную реакцию. При применении тканевой терапии необходимо учитывать состояние организма в целом, его нервную систему, реактивные свойства и стадии заболевания.

9. Тканевая терапия у детей, со свойственной им лабильностью функций нервно-регуляторных систем и распространенностью ответных реакций организма на все раздражители, нередко бывает безразлична, безвредна. По-видимому, как всякая стимулирующая терапия, при отклонениях от оптимальных дозировок она не может принести пользы.

10. Тканевая терапия, являясь только одним из вспомогательных методов лечения у детей, нуждается еще в изучении природы и механизма действия, в разработке дозировок и соответствующих показаний для своего применения.

**ТКАНЕВАЯ ТЕРАПИЯ.
ПЛАЦЕНТА**

Раздел XIII

**МЕТОДИЧЕСКИЕ
РЕКОМЕНДАЦИИ.
ПОСОБИЯ.
ПРИКАЗЫ**

Федеральное медико-биологическое агентство
ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации» ФМБА России
Научное общество гастроэнтерологов России

«УТВЕРЖДАЮ»
председатель ученого совета,
профессор, ректор
ФГБОУ ДПО ИПК ФМБА России
В.Д. Рева
25 марта 2016 г.

АНТИВОЗРАСТНАЯ МЕДИЦИНА: ВОПРОСЫ ГЕПАТОЛОГИИ

Пособие для врачей

Москва 2018

Методическое пособие «Антивозрастная медицина: вопросы гепатологии (пособие для врачей)» М.: Издательство «АдамантЪ», 2018. – 40 с.

Подготовили:

Ильницкий А.Н. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии, гериатрии и антивозрастной медицины ИПК ФМБА России

Максимов В.А. – заслуженный врач РСФСР, заслуженный деятель науки РФ, академик АМТН и РАЕН, д.м.н., профессор кафедры диетологии и нутрициологии РМАПО

Каримова И.М. – академик АМТН, д.м.н., профессор кафедры кожных и венерических болезней МГМСУ

Громова О.А. – д.м.н., профессор, научный руководитель Института фармакоинформатики ФИЦ «Информатика и управление» РАН

Позднякова Н.М. – к.м.н., доцент кафедры терапии, гериатрии и антивозрастной медицины ИПК ФМБА России

Рецензенты:

Лазебник Л.Б. – доктор медицинских наук, профессор кафедры поликлинической терапии лечебного факультета Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, президент Научного общества гастроэнтерологов России, член президиума Национальной медицинской палаты, член правления Московского научного общества терапевтов, вице-президент Общества геронтологов г. Москвы.

Прощаев К.И. – доктор медицинских наук, профессор, директор АНО «Научно-исследовательский медицинский центр «Геронтология».

*«Старость наша есть болезнь,
которую нужно лечить, как всякую другую».*

И.И. Мечников

Введение

Видовая и индивидуальная продолжительность жизни определяется сложным взаимоотношением процесса старения и процесса, направленного на сохранение жизнеспособности организма, увеличение продолжительности жизни, получившего название «витаукт» (лат. *vita* (жизнь) + *auctus* (увеличение, прирост).

«Старость наша есть болезнь, которую нужно лечить, как всякую другую», – сказал в 80-х годах XIX века основатель геронтологии Илья Мечников. В своем докладе выдающийся русский ученый отметил, что старение не является обязательным для организма физиологическим процессом. Наша жизнь – это, по сути, процесс деления клеток. Клетка может делиться бесконечно в идеальных условиях. Деградация условий приводит к деградации воспроизводства клетки, и в результате к процессу, который принято называть старением.

Механизмы старения организма разнообразны, но, по мнению многих ученых, основную роль в этом процессе играет самая большая железа человеческого организма – печень. Мы предлагаем рассмотреть этот вопрос самым тщательным образом.

Масса печени и ее размеры в процессе старения уменьшаются. В гепатоцитах сокращается площадь энергообразующих и белоксинтезирующих структур, накапливаются липиды, липофусцин, увеличивается число двудерных и полиплоидных клеток. Уменьшаются площадь соприкосновения гепатоцитов с синусоидами и количество капилляров на единицу площади паренхимы печени. Увеличивается площадь просвета желчных протоков, снижается их тонус, что способствует замедлению тока желчи. Повышается уровень свободного билирубина в результате замедления процесса глюкуронирования в гепатоцитах. С возрастом снижаются белковообразовательная и дезинтоксикационная функции, нарушаются гликогенпродуцирующая и экскреторная функции печени, что, в свою очередь, сказывается на составе микробиоты кишечника. Увеличивается объем желчного пузыря. Фиброзные изменения мускулатуры дна желчного пузыря, снижение эластичности его стенок, деформация клапанного аппара-

та наряду с регуляторными нарушениями приводят к снижению его двигательной-эвакуаторной функции, увеличению объема остаточной желчи, что способствует образованию желчных камней.

В этом издании представлена взаимосвязь биологического возраста и функционального состояния печени. Установлено, что темп биологического старения ассоциирован с изменением ряда биохимических показателей функционального состояния печени. Наличие атеросклероза на фоне ожирения и метаболического синдрома тесно связано с прогрессированием стеатоза в стеатогепатит, что существенно увеличивает биологический возраст и отражается на продолжительности жизни человека. Согласно онтогенетической модели развития организма по В.М. Дильману, возрастное ожирение можно рассматривать и как включение «программы старения» со снижением способности к размножению и переключением энергетического обмена с углеводного на жировой. Одним из компонентов этой патологии является наличие неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), которая проходит определенные стадии – стеатоз, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), стеатофиброз и стеатоцирроз. Распространенность НАЖБП – от 17 до 51 % в зависимости от популяции и методик обследования. Трансформация стеатоза в НАСГ резко увеличивает риск сахарного диабета и прогрессирование атеросклероза, влияя в целом на общий кардиометаболический риск и продолжительность жизни.

Основные функции печени

Экзокринная и эндокринная (чаще обозначаемая как метаболическая) функции печени осуществляются в основном одними и теми же клетками – гепатоцитами. Они ответственны за образование и выделение желчи, а также за многочисленные преобразования веществ, поступающих с кровью в печень. К настоящему времени известно более 500 метаболических функций печени.

Печень состоит примерно из 300 млрд клеток, 80 % из которых составляют гепатоциты.

Жизненный цикл гепатоцита 200–400 суток.

Функции гепатоцитов

- Метаболическая обработка абсорбированных нутриентов и ксенобиотиков
- Синтез большинства плазменных белков
- Синтез желчных кислот и образование желчи
- Обмен билирубина
- Хранение и трансформация сигнальных молекул

Печень представляет собой важнейшую железу, обеспечивающую постоянство внутренней среды организма. Это уникальный и сложно функционирующий орган, являющийся центральным в метаболизме белков, углеводов, жиров и играющий важную роль в метаболизме лекарственных препаратов.

Нормальные показатели работы печени:

Показатели аланинаминотрансферазы (АлАТ)

Это печеночный фермент, также задействованный в обмене аминокислот. При разрушении печеночных (и других органов) клеток выделяется в кровь, поэтому биохимия крови при заболеваниях печени, таких как хронический и острый гепатит, опухоли, застойная желтуха, покажет его повышенное содержание.

Нормы АлАТ:

- для женщин – не более 31 ед/л;
- для мужчин – не более 41 ед/л.

Показатели аспартатаминотрансферазы (АсАТ)

АсАТ представляет собой клеточный фермент, который принимает участие в обмене аминокислот. Поскольку в таких важных органах, как сердце, почки, печень, он содержится в достаточном количестве, то анализ крови при заболевании печени может выявить его повышенное содержание. Это может указывать на острый гепатит, рак печени, застойную либо гемолитическую желтуху.

Нормы АсАТ:

- для женщин – не более 31 ед/л;
- для мужчин – не более 41 ед/л.

Показатели щелочной фосфатазы

Важный участник в обмене фосфорной кислоты. Если анализ крови при заболевании печени выявил ее повышенный уровень, то это может подтвердить злокачественные опухолевые заболевания печени.

Нормы щелочной фосфатазы:

- для женщин – не более 240 ед/л;
- для мужчин – не более 270 ед/л.

Показатели гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП)

Содержание этого фермента (участвует в синтезе аминокислот) в крови здорового человека незначительно. Биохимические показатели функции печени, характеризующиеся повышенным содержанием этого фермента, могут указывать на некоторые заболевания печени, поджелудочной железы и других органов ЖКТ.

Нормы ГГТП:

- для женщин – не более 32 ед/л;
- для мужчин – не более 49 ед/л.

Показатели билирубина

Этот продукт распада гемоглобина входит в состав желчи и очень хорошо показывает, как работает печень. Повышенный билирубин обычно выявляется при непроходимости желчных путей, гепатите. Норма составляет не более 20,5 ммоль / л.

Показатели альбумина

Биохимические анализы при заболеваниях печени обязательно учитывают количество альбумина – основного белка крови, который вырабатывается в печени. При его понижении появляются основания говорить о гибели клеток печени, циррозе, нарушениях всасывания и др. В норме альбумин содержится в крови в количестве 35–50 г / л.

Показатели холинэстеразы (ХЭ)

Холинэстераза образуется в печени. Ее показатели используются для более полной оценки функции печени. Если пациент имеет хронические заболевания печени, особенно цирроз, ее показатели начинают значительно снижаться. Норма холинэстеразы составляет 5300–12900 ед / л.

Протромбиновый индекс

Протромбин является одним из главных показателей коагулограммы, характеризующим свертываемость крови. Его синтез происходит в печени, и его анализы при болезни печени позволяют оценить работу этого органа, выявить и подтвердить заболевания. Норма: протромбиновое (тромбопластиновое) время капиллярной крови – индекс 93–107%.

Основные функции печени

1. Метаболическая функция. В печени синтезируются вещества, необходимые для функционирования других органов желудочно-кишечного тракта (желудка, поджелудочной железы и тонкого кишечника). Продукты расщепления питательных веществ поступают в печень из пищеварительного тракта через воротную вену. В печени происходит обмен белков и аминокислот, липидов, углеводов, биологически активных веществ (гормонов, биогенных аминов и витаминов), микроэлементов, а также регуляция водного обмена. Печень обеспечивает синтез белков, в том числе протеинов плазмы крови, их депонирование; переаминирование и дезаминирование аминокислот; образование мочевины и синтез креатинина; синтез гликогена из моносахаридов и неуглеводных продуктов; окисление жирных кислот; образование кетоновых тел и синтез холестерина. Основной путь катаболизма холестерина в печени – образование желчных кислот; также на основе холестерина образуются все стероидные гормоны: глюкокортикоиды, минералокортикоиды и половые гормоны (эстрогены, андрогены и прогестерон); витамин D₃, липиды плазмы крови. На все стероидные гормоны расходуется лишь 3% холестерина.

2. Депонирующая функция. В печени происходит накопление углеводов в виде гликогена, белков, жиров, гормонов, витаминов (А, D, К, С, РР, В₁₂) и минеральных веществ (железо, медь, марганец, кобальт, молибден).

3. Барьерная функция. В печени осуществляется обезвреживание (биохимическая трансформация) чужеродных и токсичных соединений, поступивших с пищей или образовавшихся в кишечнике, а также токсических веществ экзогенного происхождения. Микроорганизмы обезвреживаются макрофагами путем фагоцитоза и лизиса. Химические вещества обезвреживаются в две фазы: 1-я фаза – опосредованное микросомальными ферментами, монооксигеназами, цитохром-С-редуктазой и цитохромом Р₄₅₀ ферментативное окисление и восстановление, метилирование, ацетилирование и гидролиз, которые приводят к образованию активных промежуточных метаболитов. Отдельные метаболиты обладают гепатотоксическими свойствами; 2-я фаза – последующая конъюгация с глюкуроновой, серной и уксусной кислотами, глутатионом, таурином и другими веществами. Некоторые вещества, особенно растворимые конъюгаты, обезвреживаются в одну фазу или без изменений выводятся в составе желчи и мочи.

Печень принимает участие в инактивации:

- гормонов, в том числе глюкокортикоидов, альдостерона, андрогенов, эстрогенов, инсулина, глюкагона, гастроинтестинальных гормонов и др.;
- биогенных аминов – гистамина, серотонина, катехоламинов;
- лекарственных веществ и этанола.

Рост загрязненности окружающей среды, повышение потребления разных консервантов, алкоголя, бесконтрольное применение лекарств значительно повышают метаболическую нагрузку на печень.

4. Экскреторная функция. Из печени различные вещества эндогенного и экзогенного происхождения (более 40 соединений) поступают в желчные протоки и выводятся с желчью или попадают в кровь, откуда выводятся почками. Одна из особенностей выделительной функции желчи заключается в том, что она способна выводить из организма такие вещества, которые никаким другим образом из организма выведены быть не могут. Вещества, выделяемые практически только с желчью, подразделяются на две группы:

- вещества, связанные в плазме крови с транспортными белками, которые не могут преодолеть почечный барьер (например, гормоны);
- вещества, не растворимые в воде (холестерин, стероидные соединения).

В печени жирорастворимые вещества соединяются с глюкуроновой кислотой и переходят в водорастворимое состояние, после чего они свободно выделяются через почки.

5. Желчеобразовательная и желчевыделительная функции. Печеночные клетки секретируют желчь, в состав которой входят вода, электролиты, органические вещества (желчные кислоты и соли, холестерин, конъюгированный билирубин, цитокины и др.) и тяжелые металлы, в частности медь. Общее количество продуцируемой печенью желчи составляет в среднем 500–1500 мл/сут. Биологические функции желчи включают удаление из организма липофильных компонентов, которые не могут быть утилизированы и экскретированы с мочой, а также секрецию желчных кислот, которые участвуют в переваривании пищевого жира и абсорбции продуктов его гидролиза.

6. Гомеостатическая функция. Печень поддерживает постоянный состав крови (гомеостаз), обеспечивая синтез, накопление и выделение в кровь различных метаболитов, а также поглощение, трансформацию и экскрецию компонентов плазмы крови. Печень участвует:

- в пигментном обмене и эритрокинетике, в том числе в разрушении эритроцитов, деградации гема с последующим образованием билирубина;

- в иммунопозе и иммунологических реакциях: в формировании иммуноглобулинов, а также в расщеплении до 95% веществ с антигенными свойствами в звездчатых ретикулоэндотелиоцитах печени;

- в регуляции равновесия между свертывающей и антисвертывающей системами крови – в печени синтезируются фибриноген, факторы свертывания крови и фибринолиза (I, II, V, VII, IX, X, XII, XIII, антиромбин III, антиплазмин, протеины C и S), гепарин и др.;

- в депонировании плазмы крови, форменных элементов и лимфы.

Таким образом, печень обеспечивает три основных направления жизнедеятельности: пищеварение, обмен веществ (энергообеспечение, метаболизм белков, жиров, углеводов, гормонов, витаминов, ферментов, воды, электролитов, микроэлементов, пигментов) и детоксикацию, а также кровообращение.

Описание старения в гепатологии

Гепатобилиарная система, к которой относятся сама печень, желчные протоки и желчный пузырь, вовлечена во многие процессы жизнедеятельности организма. Ее повреждения вызывают серьезные нарушения метаболизма, иммунного ответа, детоксикации и антимикробной защиты.

Наиболее часто клетки печени повреждаются под влиянием агрессивных соединений – ядов, свободных радикалов, бактериальных и вирусных инфекций. Помимо них разрушающее воздействие на печень оказывают стресс, гормональные и метаболические нарушения, нека-

чественные продукты питания, чрезмерное увлечение лекарственными препаратами и алкоголем. Повреждения печени реализуются через химические и иммунологические механизмы. Выделяют следующие клинико-морфологические виды повреждений печени:

1. Митохондриальные поражения – связаны с развитием блокады ферментов дыхательной цепи и заключаются в развитии фиброза, иногда сопровождаются пролиферацией желчных протоков, могут быть вызваны лекарственным поражением при применении антибиотиков тетрациклинового ряда, антиретровирусных препаратов из группы аналогов нуклеозидов; парентеральным питанием.

2. Белковая дистрофия гепатоцитов – нарушение синтеза белков, развивается вследствие значительного токсического воздействия среды: пища с токсическими составляющими, алкоголь, лекарства, вирусные, микробные воздействия.

3. Фиброз – развивается при большинстве лекарственных повреждений печени (цитостатические препараты, особенно метотрексат, ретиноиды, включая витамин А. Фиброзная ткань нарушает кровоток в синусоидах, вызывая нецирротическую портальную гипертензию и нарушение функции гепатоцитов.

4. Холестаз – возникает под влиянием многих токсических, токсикоаллергических, токсикоиммунных воздействий – вирусных, алкогольных, лекарственных, пищевых и растительных.

5. Сосудистые поражения печени – могут быть представлены несколькими морфологическими вариантами: расширением синусоидов, пелиозом и веноокклюзионной болезнью.

Расширение синусоидов преимущественно локализуется в I (перипортальной) зоне гепатоцита и может возникать при применении контрацептивов.

Пелиоз (образование крупных полостей, заполненных кровью и часто выстланных синусоидальными клетками) обусловлен проникновением эритроцитов через эндотелиальный барьер синусоидов с последующим развитием перисинусоидального фиброза. Это повреждение печени может развиваться при применении контрацептивов, андрогенов, препаратов с антиэстрогеновым (тамоксифен) и антигонадотропным (даназол) действием.

При веноокклюзионной болезни в первую очередь поражаются мелкие печеночные вены III зоны, что характерно для азатиоприна, циклофосфамида, цитостатиков из группы производных мочевины.

6. Гипервитаминозы – также вызывают повреждения печени, например гипервитаминоз А; морфологически это выражается в гиперплазии клеток с последующим развитием фиброза и портальной гипертензии. В качестве провоцирующих факторов часто выступают лекарства. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента спо-

способны вызвать гепатит, нередко протекающий с выраженной периферической эозинофилией и эозинофильной инфильтрацией портальных трактов.

7. Непрямое повреждающее действие любых токсических факторов на гепатоцит, опосредованное через отек, воспалительную инфильтрацию, гипоксию, аллергию и идиосинкразию. При этом биохимическим исследованием крови фиксируется повышение уровня трансаминаз.

8. Сгущение желчи (сладж-синдром) характеризуется нарушением пассажа желчи, в основном по внепеченочным протокам. Сгущение желчи обусловлено, с одной стороны, нарушением транспорта желчных кислот в печени, с другой – экскрецией липидов с желчью. При этом в желчи отмечается повышенное содержание кальциевых солей лекарственных препаратов. Наиболее часто сладж-синдром развивается при применении цефалоспоринов, в первую очередь цефтриаксона и цефтазидима.

Однако печень относится к органам, способным к регенерации после повреждений благодаря клеточной кооперации, наличию молекулярных механизмов реакции острой фазы и синтезу ряда веществ протекторной природы (рис. 1).



Рис. 1. Процессы, приводящие к фиброзу печени

Активность и стадия фиброза по классификации Metavir

Оценка активности (A)		Внутридольковый некроз		
		Отсутствует (0)	Умеренный (1)	Выраженный (2)
Ступенчатый некроз	Отсутствует (0)	A0	A1	A2
	Минимальный (1)	A1	A1	A2
	Умеренный (2)	A2	A2	A3
	Выраженный (3)	A3	A3	A3

- A0 – отсутствие активности;
 A1 – минимальная активность;
 A2 – умеренная активность;
 A3 – высокая активность.

Роль окислительного стресса в патогенезе повреждений печени

Практически во всех случаях, независимо от этиологии болезни, общим патогенетическим звеном служит окислительный стресс. Окислительный стресс – состояние, при котором антиоксидантные системы клетки не способны противостоять образованию и накоплению в ней свободных радикалов.

Свободные радикалы – это молекулы со свободным, непарным электроном. Наличие свободного электрона создает электрохимическую нестабильность и придает молекуле «агрессивность». Свободные радикалы, «вырывая» электрон у других молекул, повреждают клеточные белки и мембраны. Атакованная «пострадавшая» белковая или липидная молекула, в свою очередь, становится свободным радикалом. В результате развивается перекисное окисление – цепная реакция повреждения клеточных структур.

Выработка активных форм кислорода – обычное явление в процессе клеточного дыхания. К категории свободных радикалов, образующихся в клетке в процессе жизнедеятельности, относятся гидроксильные, пероксильные, нитроксильные, алкоксильные, супероксиданион-радикалы, перекись водорода и синглетный молекулярный кислород.

Содержание свободных радикалов чрезмерно повышается при повреждении печени и воспалении (независимо от этиологии), дефиците антиоксидантов, гипоксии, в условиях алкогольной интоксикации, в действии некоторых лекарств.

В условиях воспаления печени источником выработки активных форм кислорода служат клетки воспалительного инфильтрата. Катализатором реакций перекисного окисления служат железо и медь. Известно, что при хронических болезнях печени наблюдается повышенное накопление в паренхиме железа; при холестатических заболеваниях – меди.

Свободные радикалы оказывают прямое и опосредованное цитотоксическое действие. Мишенями прямого цитотоксического действия свободных радикалов оказываются клеточные мембраны, внутриклеточные липиды, белковые молекулы, ДНК. Повреждение этих молекул сопровождается нарушением структуры и функций органелл, генетическими мутациями, гибелью клетки. Нарушение целостности мембран митохондрий приводит к «утечке» цитохрома С в цитоплазму, где он катализирует каскад ферментов апоптоза. Непрямое цитотоксическое действие свободных радикалов ведет к формированию аутоантигенов.

Процессы перекисного окисления и повреждение гепатоцитов тесно взаимосвязаны с повышенной продукцией провоспалительного цитокина – туморнекротизирующего фактора-альфа (TNF- α). TNF- α выступает как один из универсальных факторов повреждения паренхимы печени при воспалительных и дистрофических процессах различной этиологии. TNF- α вырабатывает активированные макрофаги печени и клетки воспалительного инфильтрата, способен вызывать программированную гибель (апоптоз) клеток печени. Накопление TNF- α сопровождается разобщением процессов окисления и фосфорилирования в митохондриях клетки, а также накоплением свободных радикалов кислорода.

Окислительный стресс и TNF- α -опосредованный механизм повреждения печени наиболее хорошо изучены при неалкогольном стеатогепатите и вирусных гепатитах, алкогольной болезни печени.

Продукты перекисного окисления оказывают стимулирующее воздействие на развитие фиброза печени. Центральную роль в продукции компонентов межклеточного матрикса, матриксных протеаз и их ингибиторов в печени играют звездчатые клетки. В разворачивании процесса фиброобразования ключевыми этапами служат активация звездчатых клеток и их превращение в миофибробласты, продуцирующие межклеточный матрикс. Эти события происходят под действием некоторых биологически активных факторов, среди которых особую роль играют активные формы кислорода.

По данным экспериментальных работ, лекарственные формы антиоксидантов способствуют подавлению воспалительно-некротической реакции в печени, торможению развития фиброза, стимулируют процессы регенерации и снижают риск злокачественной трансформации гепатоцитов. На основании этих экспериментов предложено использование антиоксидантов (в том числе, растительного происхождения) в лечении различных хронических заболеваний печени, учитывая общие патогенетические черты их развития.

Билиарная недостаточность

До настоящего времени многие моменты функциональных взаимоотношений печени, желчного пузыря и желчевыделительной системы остаются недостаточно изученными и, как следствие, в лечении и профилактике заболеваний в большинстве случаев упускаются из виду (В. А. Максимов и соавт., 2013).

Печень ежедневно выделяет объем желчного секрета, сравнимый с объемом другой биологической жидкости – мочи. Желчеобразование и желчеотделение представляют собой очень сложный процесс, в котором задействована вся система органов пищеварения. Но в клинике изучение состава желчи при заболеваниях пищеварительной системы исследуется менее чем в 0,001% случаев. Однако важность данного исследования при патологии органов пищеварения ничуть не меньшая, чем анализ мочи при патологии мочевыделительной системы. Нарушения желчеобразующей и желчевыделительной функций печени, а также и моторной функции билиарного тракта приводят к развитию синдрома билиарной недостаточности (В. А. Максимов, 1970, 1975, 2008) (рис. 2).

Согласно современным представлениям, желчеотделение в норме осуществляется двумя механизмами: непрерывного образования желчи печенью и выхода желчи в двенадцатиперстную кишку. Во время процесса пищеварения желчь из протоков направляется непосредственно в двенадцатиперстную кишку и не поступает в желчный пузырь. В момент расслабления желчного пузыря небольшое количество печеночной желчи может поступать в желчный пузырь. При этом происходит перемешивание желчи, однако вследствие малого размера желчного пузыря и небольшого количества старой желчи гомогенизация желчи в желчном пузыре происходит значительно быстрее. При небольших интервалах в приемах пищи в течение дня периоды опорожнения и заполнения желчного пузыря могут наслаиваться друг на друга. Таким образом, желчный пузырь здорового человека находится в состоянии почти непрерывной деятельности, строго приспособленной к работе пищеварительного аппарата.



Рис. 2. Виды билиарной недостаточности и ее последствия

Определение понятия билиарной недостаточности было сформулировано В.А. Максимовым в 1968 г. и уточнено в дальнейшем в работах в соавторстве с А.Л. Чернышевым (1986). Были выделены три степени тяжести билиарной недостаточности при хронических заболеваниях печени органов пищеварения.

К концу XX столетия появилось уже множество работ, посвященных билиарной недостаточности.

Проблема вопроса современного лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей, а также их многочисленных и опасных для жизни больных осложнений остается окончательно не решенной и продолжает привлекать внимание широкого круга практических врачей и научной общественности во всем мире.

Вопросы лечения гепатобилиарной патологии достаточно хорошо изучены и изложены в соответствующей литературе, однако большая часть работ посвящена лечению какого-либо одного заболевания, без учета характерных особенностей и взаимоотношающей патологии со стороны органов, входящих в единую зону функционирования данной системы.

Основными принципами, на которых, на наш взгляд, должны основываться терапевтические подходы к данной проблеме, являются строго индивидуальный подход и комплексный подход к больному, включающий в себя обязательное изучение функционального состояния печени, билиарного тракта, биохимического состава желчи.

Влияние состава желчи на микробиоту

Определение «микробиота» используют для того, чтобы описать популяцию микроорганизмов, которая населяет определенную область, например кишечник. Данный термин является более предпочтительным по сравнению с термином «микрофлора», так как включает не только бактерии, но и вирусы и простейшие. О значении микробиоты в развитии системных расстройств («кишечных токсинов») было известно еще во времена античности, но научное обоснование роли кишечной микробиоты в развитии болезней печени получено только в середине прошлого века, когда была установлена взаимосвязь между печеночной комой и абсорбцией соединений азота из кишечника. Позже было обнаружено большое количество бактерий группы кишечной палочки в тонком кишечнике у больных циррозом печени. Роль кишечной микробиоты подтверждена клиническими исследованиями, которые показали, что применение антибиотиков у пациентов с печеночной энцефалопатией (ПЭ) приводило к клиническому улучшению. Впоследствии было доказано, что бактерии кишечника связаны с развитием такого осложнения цирроза печени и портальной гипертензии, как спонтанный бактериальный перитонит (СБП). Согласно последним данным, кишечная микробиота может играть определенную роль в патогенезе или прогрессировании таких печеночных патологий, как алкогольная болезнь печени, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), болезнь печени, ассоциирующаяся с недостаточностью кишечника (БПАНК), первичный склерозирующий холангит (ПСХ). Причинная роль кишечной микробиоты связана либо с прямым влиянием бактерий и их продуктов на выработку воспалительных медиаторов, таких как фактор некроза опухоли (FNO- α), либо с перекрестными реакциями между микробными антигенами и компонентами тканей человека. В частности, при ПСХ атипичные антинуклеарные цитоплазматические антитела (p-ANCA) реагируют как с в-изоформой-5 тубулина нейтрофилов человека, так и с белком FtsZ, связанным с делением бактериальных клеток. Воспалительные медиаторы играют большую роль в развитии и поддержании гидродинамической циркуляции, характерной для портальной гипертензии, а также в нарушении печеночных функций и гемостаза. Исходя из этих данных, очевидно, что воздействие на кишечную ми-

кробиоту является перспективным направлением лечения болезней печени и профилактики старения.

➤ *На состояние микробиоты существенное влияние оказывает состав желчи, вырабатываемой гепатоцитами. В случае изменения состава желчи, связанного с нарушением функции печени, микробиота изменяется, что приводит к нарушению функции пищеварения и иммунной защиты.*

Возрастассоциированные морфологические изменения в печени

С возрастом печень – главная биохимическая «лаборатория» организма – претерпевает существенные морфологические и функциональные изменения. Уменьшаются ее вес и размеры. Если у людей зрелого возраста печень весит около 1600 г, то в старческом возрасте ее вес уменьшается до 930–980 г. Несмотря на значительное общее снижение веса, в печени происходит относительное увеличение содержания жира. В стенках кровеносных сосудов наблюдается разной степени выраженности увеличение коллагеновых волокон, количество капилляров на единицу площади печени после 60 лет снижается в 3–4 раза, что приводит к значительному уменьшению регионарного кровотока. Изменяется также содержание ряда важнейших микроэлементов в печеночных клетках.

Функциональные изменения печени при старении:

- снижается ее белковообразовательная функция: уменьшается содержание альбуминов, увеличивается количество глобулинов;
- уменьшается синтез нуклеиновых кислот;
- ослабевает гликогенсинтезирующая функция печени, понижается ее устойчивость к действию ядов;
- снижается функциональная активность гепатоцитов.

Известно шесть механизмов поражения гепатоцита

1. Нарушение плазматической мембраны.
2. Изменение белковотранспортных систем.
3. Лекарственное поражение функциональных структур эндоплазматического ретикулума.
4. Нарушение везикулярных структур гепатоцита.
5. Ингибирование рецепторных механизмов.
6. Нарушение работы митохондрий.

Печень является органом, относительно медленно стареющим. Это обусловлено морфофункциональной полноценностью гепатоцитов и сохранностью иммунной системы, наблюдающихся в те-

чение длительного периода. Начиная со зрелого возраста печень человека претерпевает ряд структурных изменений, часть которых носит компенсаторно-приспособительный характер и обеспечивает удовлетворительное функционирование органа в процессе старения. Так, после 50 лет отмечено уменьшение массы печени примерно на 20%. Это коррелирует с соотношением массы печени человека и тела. В связи с развитием возрастных изменений после 70 лет орган уменьшается на 150–200 г. Атрофия печени отмечается лишь к 8-му десятилетию, значительно варьирует, но не достигает резкой степени выраженности даже у долгожителей. Начиная с 45–50 лет отмечено уменьшение общего числа гепатоцитов (приблизительно на 6 клеток в поле зрения), в старческом возрасте (75–89 лет) – на 3–4 клетки, а у долгожителей (старше 90 лет) – на 5 клеток. Наряду с этим в старческом возрасте выявлены увеличение количества и размера лизосом, а также колебания активности лизосомных ферментов. При старении обнаружено повышенное включение липофусцина в гепатоцитах центральных долек с тенденцией к атрофии этих клеток. Изменяются размеры митохондрий, растет число вторичных лизосом.

В результате этих деструктивных процессов развиваются следующие патологические состояния:

1. Жировое перерождение печени (стеатозы).
 - 1.1. Неалкогольная жировая болезнь печени (НЖБП).
 - 1.2. Алкогольная жировая болезнь печени (АЖБП).
2. Острые и хронические диффузные (то есть, в отличие от очаговых, распространяющиеся на весь орган) воспалительные заболевания печени различной этиологии (гепатиты).
3. Фиброз печени.
4. Цирроз печени.

Понятие гепатопротекции и ее практическое значение в антивозрастной медицине

В классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) всех лекарственных средств нет такой категории, как «гепатопротекторы», есть раздел «Препараты для лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей» – код А05.

Гепатопротекторы – лекарственные средства, повышающие устойчивость гепатоцитов к неблагоприятному воздействию различных факторов, усиливающие их детоксицирующие функции, а также способствующие восстановлению функций печени после влияния различных повреждающих факторов (табл. 2).

Действие гепатопротекторов направлено на:

- восстановление гомеостаза в печени;
- повышение ее устойчивости к действию патогенных факторов;
- нормализацию функциональной активности;
- стимуляцию в печени процессов регенерации.

Известно до 1000 препаратов, относящихся к различным фармакологическим группам, обладающих отдельными свойствами патогенетической направленности для лечения патологии гепатобилиарной системы.

Среди них выделяют гепатопротекторы – вещества, препятствующие повреждающему воздействию экзогенных или эндогенных факторов на печень, усиливающие ее функцию и способствующие репаративным процессам в гепатоцитах.

Критерии «идеального» гепатопротектора, по R. Preisig (1970):

- достаточно полная абсорбция;
- наличие эффекта «первичного прохождения» через печень;
- выраженная способность связывать или предупреждать образование высокоактивных повреждающих соединений;
- возможность уменьшать чрезмерно выраженное воспаление;
- подавление фиброгенеза;
- стимуляция регенерации печени;
- естественный метаболизм при патологии печени;
- экстенсивная энтерогепатическая циркуляция;
- отсутствие токсичности.

В таблице 2 представлена современная версия проф. В. А. Максимова об «идеальном» гепатопротекторе.

ЛАЕННЕК – гидролизат плаценты человека

Состав Лаеннека

1. Цитокины (активные центры)

1.1. Факторы роста клеток (всего 36):

HGF (ФРГ фактор роста гепатоцитов)

NGF (ФРН фактор роста нервов)

EGF (ФРЭ фактор роста эпидермальный)

FGF (ФРФ фактор роста фибробластов)

CSF (ФПК фактор роста колоний)

IGF (ИФР инсулиноподобный фактор роста)

TGF (ТФР трансформирующий фактор роста)

VEGF (ФРСЭ фактор роста эндотелия сосудов)

- 1.2. Интерлейкины 1–6, 8, 10, 12
- 1.3. Эритропоэтин
- 1.4. Интерферон-гамма
2. Аминокислоты, в том числе незаменимые (всего 18)
3. Нуклеозиды, нуклеотиды
4. Пептид ДНЕА
5. Гликозаминогликаны
6. Макроэлементы: N, P, C, S, Na, Mg, Ca, K
7. Микроэлементы: Zn, Br, Si, Fe, Mn, Sc, Se, Cr, V, Cu, Li, B, Co
8. Витамины: B₁, B₂, B₃, C, D, PP
9. Энзимы

Таблица 2

**Идеальный гепатопротектор по версии профессора
В. А. Максимова (2015)**

	Эффект	Присутствует в Лаеннеке	Выражен в Лаеннек-терапии
1	Стимулирующий регенерацию печени	+	Выраженный
2	Антихолестатический	+	Выраженный
3	Мембраностабилизирующий	+	Выраженный
4	Противовоспалительный	+	Опосредованно
5	Антиоксидантный	+	Выраженный
6	Иммуномодулирующий	+	Дозозависимый
7	Антитоксический	+	Выраженный
8	Противовирусный	+	Опосредованно
9	Антифибротический	+	Выраженный
10	Абсорбция	+	Полная
11	Стимулирует гемопоэз, влияя на эритропоэтин	+	Выраженный
12	Уменьшающий гипоксию	+	Выраженный
13	Стимулирующий энтерогепатическую циркуляцию желчных кислот	+	Выраженный

История

Плацента – уникальная сокровищница биоактивных соединений, целебные свойства которых известны еще с древности. С древних времен считали, что плацента связана с космосом, что у нее огромная энергетическая ценность. Ей приписывались чудодейственные силы укреплять организм, гармонизировать энергию.

Первые научные упоминания о плаценте и объяснения ее лечебных свойств содержатся в трудах Гиппократ и Авиценны. Об энергетическом воздействии плаценты, ее терапевтических и омолаживающих свойствах знали в Древнем Египте, Китае, Индии, Греции, Японии, Корее. Плаценту использовали для восстановления утраченных сил воинов, для заживления ран.

Начиная с начала прошлого века плаценту начали изучать ученые многих стран.

Множество революционных открытий ждало ученых на пути изучения этого уникального биологического объекта. Так, швейцарский ученый Кара в 20-е годы прошлого столетия обнаружил в овечьей плаценте активные вещества, способные увеличивать кратность деления клеток, т. е. стимулировать процесс обновления устаревших клеток и выведения из организма старых.

Использование плаценты в медицине в нашей стране началось, когда в 1936 году советский физиолог, хирург, профессор – основатель Одесского научно-исследовательского центра В.П. Филатов стал применять замороженные компоненты человеческой плаценты для лечения ран, ожогов, операционных спаек внутренних органов. В экспериментах на растительных тканях и плаценте он установил, что при замораживании в тканях резко повышается концентрация биологически активных веществ, которые можно выделять и использовать в медицине. Эта тканевая терапия усиливает защитные силы, активизирует саморегуляцию организма и позволяет успешно противостоять болезням. В СССР жидкий экстракт плаценты применяли для восстановления иммунитета космонавтов.

Если ретроспективно подойти к способам получения плацентарных препаратов, то вначале, в древние века, это была сушка, измельчение, приготовление отваров, мазей, включающих в свой состав плаценту, а в настоящее время – метод оттаивания после заморозки, обработка при низких температурах и низком давлении, протоплазменное экстрагирование, обработка ультразвуком.

Однако из-за технологически несовершенной обработки плаценты отмечались случаи аллергизации организма и побочных явлений. Препараты, изготовленные с помощью вышеперечисленных методов, не были 100% очищены от антигенной загрязненности вирусами и бактериями, а также в своем составе содержали большое количество гормонов, и их нельзя было

использовать длительное время в косметической и медицинской деятельности. Поэтому очень важно, чтобы плацентарный препарат был не только эффективен, но и абсолютно безопасен.

Японские ученые учли весь накопленный опыт и разработали в 1951 году поистине уникальную технологию переработки плаценты, получив очищенный, стабильный и надежный препарат Лаеннек. Он прошел испытания на токсичность, пирогенность, стерильность и вирусную безопасность, при этом в препарате сохранены все низкомолекулярные биоактивные компоненты и отсутствуют гормоны.

В 1956 году в Куруме, префектура Фукуока, был создан Институт исследования плаценты JBP, Co. LTD, в котором был налажен тщательный контроль исходного материала и готового продукта. В Японии существует Программа плацентарного оздоровления, которая курируется Медицинским департаментом и дотируется государством. Его безопасность гарантирована государственной программой подготовки доноров и уникальной системой очистки натурального субстрата методом молекулярного фракционирования от активных гормонов и возможных вирусов.

Особенно важной характеристикой метода молекулярного фракционирования является то, что он позволяет экстрагировать в оптимальной концентрации активные «факторы роста», способствующие активации метаболизма и обновлению клеток.

Тщательное соблюдение технологии приготовления препарата из натуральной плаценты подразумевает сертификацию в Японии на уровне лекарств и позволяет вводить его в организм пациента различными способами: внутривенно капельно, внутримышечно методом фармакопунктуры. Инъекционные способы введения препарата способствуют восстановлению и обновлению клеток внутренних органов и кожи.

Механизм действия лекарственного препарата Лаеннек

Огромную роль в плаценте выполняют такие цитокины, как факторы роста, интерлейкины, эритропоэтин и интерфероны.

Цитокины – гормоноподобные низкомолекулярные белки, секретируемые различными группами клеток и регулирующие функции других клеток. Это информационные молекулы, медиаторы межклеточных и межсистемных взаимодействий, они определяют выживаемость клеток: стимулируют или подавляют рост, дифференциацию, функциональную активность, апоптоз. Цитокины обеспечивают согласованность действия иммунной, эндокринной и нервной систем в нормальных условиях и в ответ на патологическое действие.

Поведение клеток организма, в частности кожи, все разнообразие их реакций, направляется и контролируется специальными информационными или сигнальными молекулами. Для иллюстрации важности этих молекул можно привести следующий пример: если обеспечить среду, окружающую клетки, всеми аминокислотами, витаминами, глюкозой и другими необходимыми веществами, на первый взгляд удовлетворяющими все потребности этих клеток, клетки делиться не будут. Для запуска их работы необходим биологический сигнал.

Таковыми посредниками межклеточных взаимодействий, регулирующими клеточный цикл, кроветворение, иммунный ответ, являются цитокины. К одним из самых важных цитокинов относятся факторы роста.

Факторы роста – в основном вещества гликопротеиновой природы – комплексы на основе низкомолекулярного белка и олигосахарида. Они играют сигнальную роль и являются посредниками межклеточных взаимодействий, регулируют кроветворение, иммунный ответ, клеточный цикл.

– TGF (трансформирующий фактор роста). Источник – макрофаги, кератиноциты, клетки мозга. TGF оказывает множественные влияния на большое число типов клеток и участвует в регуляции роста клеток, их дифференцировке и апоптозе, а также в модуляции иммунной системы. Обладает антимутагенными свойствами. Стимулирует пролиферацию фибробластов. Стимулирует синтез внеклеточного матрикса, мощный стимулятор выработки коллагена. Содействует ангиогенезу.

– EGF (эпидермальный фактор роста) – обеспечивает мощное обновление кожи за счет стимуляции пролиферации (деления) клеток и процессов регенерации. При этом активизируется клеточный метаболизм, повышаются эластичность и уровень увлажненности кожи. За счет появления большого количества молодых клеток, замещающих старые, в которых может откладываться пигмент меланин, происходит осветление уже имеющихся пигментных пятен и предотвращается появление новых. Кроме того, EGF ускоряет заживление ран и эффективно предотвращает старение кожи, вызванное ультрафиолетовыми лучами.

– FGF (фактор роста фибробластов) – гепаринсвязывающий белок, стимулирует синтез ДНК и деление различных клеток мезенхимального происхождения, включая гладкомышечные и клетки сосудистого эндотелия.

– CSF – фактор роста колоний. Гематопоэтический фактор роста (различают гранулоцитарный и макрофагальный) стимулирует костный мозг к производству клеток крови. Источник – клетки стромы костного мозга, клетки эндотелия, фибробласты. Взаимодействует с другими гемопоэтическими ростовыми факторами, стимулирует миелоидные лимфоциты и эритроидные клетки-предшественники.

– NGF – фактор роста нервов, контролирует выживание, развитие и дифференцировку нейронов в центральной и периферической нервных системах.

– IGF (инсулиноподобные факторы роста) – оказывает влияние на метаболизм, регулирует костную, мышечную ткань, состояние подкожно-жировой клетчатки, повышает чувствительность рецепторов к инсулину.

– HGF – фактор роста гепатоцитов, играет большую роль в восстановлении клеток печени за счет стимуляции регенерации с помощью механизмов пролиферации клеток и синтеза ДНК-гепатоцитов, уменьшения цитолитической ферментной активности (АсАТ, АлАТ, ЩФ, билирубин, ГГТ).

– IFN (интерферон) – усиливает взаимодействие между иммунными Т-лимфоцитами и нелимфоидными клетками, что необходимо, например, для борьбы с вирусной инфекцией. Стимулирует метаболизм клеток и их обновление. Способствует восстановлению тканей, подвергшихся радиоактивному воздействию.

Эритропоэтин – физиологический стимулятор эритропоэза. Он активирует митоз и созревание эритроцитов из клеток-предшественников эритроцитарного ряда. Секреция эритропоэтина почками усиливается при кровопотере, различных анемических состояниях (железо-, фолат- и V_{12} -дефицитных анемиях, анемиях, связанных с поражениями костного мозга и др.), при ишемии почек (например, при травматическом шоке), при гипоксических состояниях.

Секреция эритропоэтина почками также усиливается под влиянием глюкокортикоидов, что служит одним из механизмов быстрого повышения уровня гемоглобина и кислородснабжающей способности крови при стрессовых состояниях. Уровень гемоглобина и количество эритроцитов в крови повышаются уже через несколько часов после введения экзогенного эритропоэтина.

Эритропоэтин вызывает усиленное потребление костным мозгом железа, меди, витамина В и фолатов, которое приводит к снижению уровней железа, меди и витамина В в плазме крови, а также снижению уровней транспортных белков – ферритина и транскобаламина.

Эритропоэтин повышает системное артериальное давление. Он также увеличивает вязкость крови за счет увеличения соотношения эритроцитарной массы к плазме крови.

Факторы роста имеют видовую специфичность к рецепторам на различных здоровых клетках, любые клетки, отличающиеся от нормальных, имеют на мембране измененные рецепторы, которые не могут взаимодействовать с факторами роста, это и объясняет то, что плацентарный препарат усиливает пролиферацию только здоровых, неповрежденных клеток.

При взаимодействии со специфическим рецептором клетки повышается ее биоактивность, увеличиваются ее пролиферация и дифференциация.

В препарате также находятся такие цитокины, как: интерлейкины – ИЛ-1, 2, 3, 4, 5, 6, ИЛ-8 и –12, одной из функций которых является индукция гуморальных факторов неспецифической резистентности.

Интерлейкины – группа цитокинов, синтезируемая в основном лейкоцитами, а также мононуклеарными фагоцитами и другими тканевыми клетками, являются частью иммунной системы.

Интерлейкины способны стимулировать и регулировать воспалительные и иммунные процессы, активируют пролиферацию и дифференцировку Т- и В-лимфоцитов, инициируют синтез иммуноглобулинов А, G, М, повышают фагоцитоз, цитотоксическую и бактерицидную активность, стимулируют образование колоний из нейтрофилов и макрофагов, усиливают пролиферацию предшественников гемопоэза, регулируют процесс созревания антител, активируют нейтрофилы к выбросу ферментов лизосом, повышают сродство Т-лимфоцитов к эндотелиальным клеткам.

Противовирусную активность также обеспечивает интерферон-γ. Он объединяет ряд белков, которые выделяются клетками организма в ответ на вторжение вируса. При внедрении вируса в клетку она продуцирует интерферон, который делает невосприимчивым соседние клетки к вирусу. Механизм невосприимчивости – подавление синтеза вирусных белков и, соответственно, препятствие их размножению, либо подавление выхода вируса из клетки.

Аминокислоты – представляют собой структурные химические единицы, пластический материал («строительные кирпичики») для образования всего многообразия белков в строящемся организме плода. Важность аминокислот для организма определяется той огромной ролью, которую играют белки во всех процессах жизнедеятельности.

Все аминокислоты, входящие в плаценту, имеют L-пространственную конфигурацию, которая воспринимается организмом как своя.

С помощью тонкослойной хроматографии определяется наличие 18 аминокислот: треонин, серин, пролин, глицин, аланин, метионин, лейцин, фенилаланин, гистидин, лизин, аргинин, тирозин, аспаргиновая кислота, глутаминовая кислота, цистин.

- Гистидин участвует в защите организма от повреждающего действия радиации, способствует выведению тяжелых металлов из организма.

- Изолейцин необходим для синтеза гемоглобина, стабилизирует и регулирует уровень сахара в крови, восстанавливает мышечную ткань.

- Лизин способствует усвоению кальция, участвует в синтезе антител, гормонов, ферментов, формировании коллагена и восстановлении тканей, оказывает противовирусное действие.
- Метионин участвует в переработке жиров, предотвращая их отложение в печени и в стенках артерий, способствует пищеварению, обезвреживает токсичные металлы, уменьшает мышечную слабость, защищает от воздействия радиации, необходим для синтеза нуклеиновых кислот, коллагена.
- Фенилаланин необходим в организме для синтеза ДОФА (диоксифенилаланин), меланина, норадреналина, адреналина.
- Треонин способствует поддержанию нормального белкового обмена. Важен для синтеза коллагена и эластина, участвует в работе печени и в обмене жиров, стимулирует иммунитет.
- Валин участвует в восстановлении поврежденных тканей, поддержании нормального обмена азота в организме.

Мукополисахариды – полимерные углевод-белковые комплексы с содержанием углеводной части (70–80%). Основные представители мукополисахаридов – гиалуроновая кислота, гепарин, кератосульфат, хондроитин-серные кислоты. Необходимы для построения соединительной ткани (хрящи, связки, стекловидное тело глаза, роговица, кожа) и некоторых жидкостей организма (синовияльная жидкость суставов). Мукополисахариды обладают бактерицидными свойствами, благодаря способности связывать и удерживать воду служат природным смазочным материалом, определяют эластичность соединительной ткани.

В состав плаценты входит много минералов: кальций, натрий, калий, фосфор, магний, цинк, железо, марганец, медь, селен и т. д. (практически вся таблица Менделеева). Минералы не несут в организме энергетической или прямой пластической функции, но принимают участие в построении скелета, образовании гемоглобина, активизации ферментных систем (включение в активные центры ферментов), контролируют водный баланс, определяя осмотические характеристики жидкостей организма, регулируют кислотно-щелочное равновесие, участвуют в нервно-мышечной передаче, входят в состав витаминов, гормонов, регулируют метаболизм. Дефицит или дисбаланс минералов может привести к нарушениям функционирования всего организма.

Витаминам и витаминоподобным веществам, В₁, В₂, В₃, С, D, РР, отводится важная роль в обмене веществ. Они участвуют во множестве биохимических реакций. Выполняют каталитическую функцию в составе активных центров большого количества разнообразных ферментов, являются информационными регуляторными посредниками, выполняя сигнальные функции экзогенных прогормонов и гормонов. Являются катализаторами обменных процессов, антиоксидан-

тами. Обеспечивают адекватное функционирование клеток иммунной системы, повышают толерантность клеток к гипоксии, блокируют перекисное окисление липидов клеточных мембран.

Ферменты. Установлено наличие в плаценте 55 типов ферментов, включая щелочную фосфатазу, кислотную фосфатазу и диназу, убинон. Ферменты – вещества белковой природы, способные ускорять протекание химических реакций. Роль ферментов в жизнедеятельности колоссальна. Благодаря своей функции (каталитической) разнообразные ферменты обеспечивают быстрое протекание в организме огромного числа химических реакций. Живая клетка может содержать до 1000 различных ферментов, каждый из которых ускоряет ту или иную химическую реакцию. Например, литические ферменты напрямую подавляют развитие раневой микрофлоры за счет протеолиза оболочек микробов и деструкции их нуклеиновых кислот. Ферменты – это эффективные биологические катализаторы, которые играют важную роль в процессе нормального функционирования и развития организма. Недостаточная выработка или недостаточное действие одного фермента может привести к нарушению обмена веществ во всем организме.

Нуклеозиды – это N-гликозиды, образованные нуклеиновыми основаниями и рибозой или дезоксирибозой. **Нуклеотиды** – это эфиры нуклеозидов и фосфорной кислоты (нуклеозидфосфаты). Нуклеотиды являются мономерными звеньями, из которых построены полимерные цепи нуклеиновых кислот. В нуклеотидной последовательности ДНК закодирована генетическая информация.

Нуклеотиды и нуклеозиды играют первостепенную роль в синтезе белков, являющихся материальной основой всех жизненных процессов (дезоксирибонуклеиновая кислота, рибонуклеиновая кислота).

Лаеннек содержит в микродозах DHEA (дегидроэпиандростерон) – вещество, являющееся «родоначальником гормона», и в организме превращается в гормональную форму недостающего гормона на физиологическом уровне, например в эстрогены, прогестерон или в тестостерон.

Таким образом, плацента является естественным «депо» и продуцентом практически всего спектра биологически активных веществ, что и обуславливает широкий спектр клинических эффектов.

Оптимизация терапии нарушенных с возрастом печеночных функций

По данным, полученным О.Н. Минушкиным (д. м. н., профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии Учебно-научного медицинского центра (УНМЦ) Управления делами Президента РФ (УДП РФ),

г. Москва) в клиническом исследовании, лекарственный препарат Лаеннек:

- стимулирует регенерацию гепатоцитов,
- снижает отложения липидов и холестерина в гепатоцитах,
- повышает активность тканевого дыхания,
- снижает развитие соединительной ткани в печени,
- обладает противовирусной активностью (латентное состояние),
- обладает выраженным антифибротическим эффектом.

Эти результаты подтвердил в своем исследовании А. В. Калинин (д. м. н., профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии Государственного института усовершенствования врачей МО РФ).

По данным профессора О. А. Громовой (д. фарм. н., профессор РСУ ИМ ЮНЕСКО, профессор ГОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России), действие Лаеннека обусловлено его составом.

Лаеннек снижает уровень ферритина и нормализует гемоглобин!

Ферритин – масс-переносчик железа водорастворимый белок весом 440000 кД, способный присоединить до 4500 атомов железа на молекулу. Функция ферритина заключается в депонировании железа, токсичного для организма, в растворимой, нетоксичной и физиологически доступной форме.

Таблица 3

Классификация состояний, сопровождающихся повышением накопления железа клетками печени

Группы	Этиология	Заболевания и состояния
Наследственный гемохроматоз	ОТЕ- ассоциированный	C282Y / C282Y; C282Y / H63Э; другие варианты мутаций ОТЕ
	Не связанный с мутацией ОТЕ	
	Гемохроматоз подростков (ОТЕ 2)	Мутация гена, отвечающего за рецептор трансферрина-2 (ОТЕ 3); мутация гена, отвечающего за ферропортин-1 (ОТЕ 4)

Вторичный гемохроматоз	Приобретенное увеличение накопления железа клетками печени (анемии, сопровождающиеся увеличением железа крови)	Талассемия; сидеробластная анемия; хроническая гемолитическая анемия; апластическая анемия; недостаточность пируваткиназы
	Увеличение железа при парентеральном введении	Трансфузии эритроцитарной массы; инъекции декстранов железа; многократный гемодиализ
	Хронические заболевания печени	Порфирия; гепатит С; гепатит В; алкогольное поражение печени; стеатоз

Нарушение этой функции приводит к заболеваниям: гемосидероз и гемохроматоз

Гемосидероз – долговременные повреждения паренхимы печени, фиброз, воспаление и прооксидантные реакции. Чрезмерное накопление железа в печени в форме гемосидерина существенно замедляет процесс регенерации печени и провоцирует развитие цирроза печени, сердечной недостаточности, сахарного диабета и артрита. Скрининг различных популяций показал, что «болезни перегрузки железом» (БПЖ) часто не диагностируются. БПЖ встречаются в сотни раз чаще, чем официально установленный диагноз «гемохроматоз» (табл. 3).

Последовательность поражения железом органов

Печень
 Поджелудочная железа
 Гонады
 Кожа
 Слизистая полости рта
 Молочная железа
 Сердце
 Суставы... (про печень вспоминают уже не все врачи...)
 Глаза
 Головной мозг (*инсульт, б. Альцгеймера, Геттингтона...*)

В настоящее время нет препаратов, способных снижать уровень ферритина в организме человека, однако, по японским и отечественным данным (О.А. Громова, 2014), лекарственный препарат Лаеннек доказанно снижает уровень ферритина и нормализует гемоглобин в организме человека.

В заключение приводим схемы патогенетической и симптоматической терапии возрастассоциированных заболеваний печени (табл. 4).

Таблица 4

Схемы патогенетической и симптоматической терапии возрастассоциированных заболеваний печени

Диагноз	Возможности терапии	Результат	Пути решения проблемы	
			Методика по О.Н. Минушкину (2014)	Курс
Острый вирусный гепатит А, В, С, D, Е и др.	<p>Эрадикация вируса на ранних стадиях заболевания, подавление избыточного и восполнение недостающего иммунитета за счет эндогенной выработки интерферонов.</p> <p>Стимуляция синтеза ДНК в первичной культуре гепатоцитов.</p> <p>Усиление защиты мембран гепатоцитов.</p> <p>Значительное повышение регенерации здоровых тканей печени.</p> <p>Уменьшение активности цитозольных белков (ГГТП, ЛДГ) и снижение билирубина в сыворотке крови. Способствует нормализации внутриклеточных ферментов и белков «перевозчиков»</p>	<p>Восстановление нормальной функции гепатоцита.</p> <p>Нормализация ферментативных печеночных тестов: АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ, ЛДГ и билирубина.</p> <p>Профилактика перехода заболевания в хроническую форму.</p> <p>Эффективная реабилитация</p>	<p>В / в капельно (очень медленно) 10 или 6,0 или 4,0 мл в 250 мл физ. р-ра. Процедура – 1,5 часа 2 раза в неделю № 10. Далее в / м по 4 мл 2 раза в неделю № 20</p>	<p>3–6 месяцев</p>

Диагноз	Возможности терапии	Результат	Пути решения проблемы	
			Методика по О.Н. Минушкину (2014)	Курс
Хронический вирусный гепатит	Имеющийся в составе Лаеннека HGF-фактор роста гепатоцитов, являющийся мультифункциональным цитокином, действует как митоген и участвует в органогенезе и тканевой репарации. Способствует стимуляции формирования капилляров и клеточной пролиферации, устраняя гипоксию. Профилактирует фиброобразование, стимулирует гемопоэз. Снижает или нормализует уровни печеночных ферментов: АлАТ, АсАТ, ЩФ, ГГТП и билирубина. Моделирует иммунную систему, повышает эндотелиальную выработку интерферонов	Оптимизация стандартного лечения, сокращение сроков реабилитации, профилактика осложнений. Улучшение функции гепатоцита	В / м 2 мл ежедневно	8 недель (60 дней)
Хронический вирусный гепатит С в сочетании с описторхозом	Повышение устойчивости, восстановление функции печени, нейтрализация продуктов перекисного окисления липидов. Доказана полимодальность действия Лаеннека: значительное снижение болевого, астенического, аллергического, холестатического синдромов	Оптимизация стандартного лечения, сокращение сроков реабилитации, профилактика осложнений	В / м 2 мл / ежедневно	90 дней

Диагноз	Возможности терапии	Результат	Пути решения проблемы	
			Методика по О.Н. Минушкину (2014)	Курс
Неалкогольная жировая дистрофия печени	Стимуляция синтеза ДНК в первичной культуре гепатоцитов. Активизирует метаболизм липидов. Значительное повышение регенерации здоровых тканей печени. Оказывает стимулирующее и корректирующее влияние на процессы желчеобразования и желчеотделения	Оптимизация стандартного лечения, сокращение сроков реабилитации, профилактика осложнений	В / м 4 мл x 2 раза в неделю	90 дней
Алкогольная жировая дистрофия печени	Усиление детоксикации, активизирует метаболизм липидов, уменьшение признаков стеатогепатита, уменьшение субъективных симптомов: анорексии, тошноты, слабости, утомляемости, тревоги	Оптимизация стандартного лечения, сокращение сроков реабилитации, профилактика осложнений	В / м – 2 мл ежедневно или в / в 4,0–6,0 в 250 мл физ. р-ра 2 раза в неделю	От 3 до 6 месяцев
Фиброз печени	Стимулируя рост гепатоцитов, способствует профилактике образования фиброза за счет значительного повышения регенерации здоровых тканей печени и снижения активности звездчатых клеток. Стимулирует формирование сосудов и клеточную пролиферацию. Устраняет гипоксию	Снижение фиброобразования, увеличение здоровой ткани печени, улучшение функции билиарной системы	В / м – 2 мл ежедневно либо 4,0 мл 2 раза в неделю	3–6 месяцев

Диагноз	Возможности терапии	Результат	Пути решения проблемы	
			Методика по О.Н. Минушкину (2014)	Курс
Цирроз печени	Улучшение белковообразовательной функции печени. Стимуляция роста здоровых гепатоцитов, мощный противомембранозный эффект за счет продуцирования материала для построения белков. Аминокислоты, входящие в состав Лаеннека, выполняют общетрофическую функцию нейромедиаторов	Восстановление функции билиарного тракта, фибролитический эффект, улучшение качества жизни	4 мл на 250 мл физ. р-ра в /в медленно ежедневно – 2 недели 4 мл в /м (амбулаторно) через день	12–18 месяцев
Цирроз с асцитом	Восстановление белковообразовательной функции печени. Улучшение моторной и внешнесекреторной функции печени и билиарного тракта. Лаеннек цитотоксичен и обладает противоопухолевым эффектом	Улучшение белковообразовательной функции и внешней секреции печени. Восстановление функции гепатоцита и билиарного тракта. Улучшение качества жизни	В /в медленно – 8–10 мл на 250 мл физ. р-ра 1 раз в день – 14 дней; далее в /м – 4 мл 1 раз в день – 90 дней	До 6 месяцев

Диагноз	Возможности терапии	Результат	Пути решения проблемы	
			Методика по О.Н. Минушкину (2014)	Курс
Гемохроматоз печени	Снижает уровень ферритина, выводит гемосидерин, нормализует уровень гемоглобина. Способствует устранению гемосидероза печени. Предотвращает воспаление, некроз гепатоцитов, и развитие фиброза. Является хорошим средством для лечения гемохроматоза	Очищение клеток печени от избыточного железа, улучшение клеточного дыхания, восстановление нормального уровня гемоглобина	В / в 4–6 мл на 250 мл физ. раствора 2–3 раза в неделю № 30	До 4 месяцев
Пост-холецистоэктомический синдром	Положительно влияет на основные показатели концентрации, дебета и соотношение компонентов желчи, корректируя этим билиарную недостаточность. Восстанавливает моторную функцию сфинктерной системы билиарного тракта. Нормализует энтерогепатическую циркуляцию желчных кислот	Восстановление нормального состава желчи, профилактика рецидивов ЖКБ	В / м 4 мл через день	2–3 месяца

Комплекс мероприятий по повышению эффективности процедур оздоровления

Мероприятия	Пути реализации	Наименование препарата
1. Элиминация токсинов, ликвидация аутоинтоксикации, восстановление выделительных функций	Восстановление детоксикационных функций печени и работы желудочно-кишечного тракта (микрофлоры, энтеросорбции). Восстановление барьерной, антитоксической и выделительной функций кожи	ЛАЕННЕК*
2. Повышение ангиоксидантного потенциала	Усиление синтеза и активации супероксиддисмутазы – главного фермента по инаktivации активных форм кислорода в месте их образования. Поддержание уровня ангиоксидантного потенциала	ЛАЕННЕК*
3. Восполнение дефицита нутриентов, микроэлементов и ферментов	Восстановление ферментно-транспортного механизма кишечника, биоэнзимотерапия. Восстановление трофической функции соединительной ткани	ЛАЕННЕК*
4. Поддержание гомеостаза, регенерации и устранение патологии	Поддержание приспособительных физиологических реакций на уровне пищеварительной системы: печени и желудочно-кишечного тракта. Поддержание приспособительных физиологических реакций на уровне соединительной ткани	ЛАЕННЕК*
5. Общереактивационные ревитализирующие мероприятия	Иммуноткоррекция, восстановление утраченного иммунитета	ЛАЕННЕК*

Литература

1. *Гладских Л. В.* Влияние биофакторов на ауторегуляторные механизмы оздоровления и омоложения. Сборник тезисов X Международного конгресса по эстетической медицине имени Е. Лапутина. Москва, 9–13 февраля 2011. – С. 74–75.
2. *Гладских Л. В.* Влияние экзогенных биокомпонентов (органопрепаратов) на репаративные процессы в соединительной ткани. «Эстетическая медицина». – 2012. – Т. XI, № 2. – С. 23–25.
3. *Гладских Л. В.* Новые подходы биомедицины к коррекции адаптационных механизмов оздоровления и омоложения. «Пластическая хирургия и косметология». – 2011. – № 2. – С. 321–325.
4. *Громова О. А., Гилельс А. В., Торшин И. Ю., Волков А. Ю., Томилова И. В.* Экспериментальный анализ витаминного состава препарата Лаеннек. «Вестник эстетической медицины». – 2013. – Т. 12, № 3. – С. 5–7.
5. *Громова О. А., Торшин И. Ю., Гилельс А. В., Диброва Е. А., Гришина Т. Р., Волков А. Ю., Лиманова О. А., Назаренко О. А., Калачева А. Г., Демидов В. И.* Препараты плаценты человека: фундаментальные и клинические исследования. «Врач». – 2014. – № 4. – С. 11–13.
6. *Громова О. А., Торшин И. Ю., Минушкин О. Н., Диброва Е. А., Каримова И. М., Кустова Е. В.* Об эффективности и молекулярных механизмах действия препарата Лаеннек в лечении патологических состояний печени, связанных с отложением железа в печени. «Дело Жизни». – 2015. – № 1 (1). – С. 7–9.
7. *Громова О. А.* Мировой опыт применения препаратов из плаценты человека: результаты клинических и экспериментальных исследований. «Пластическая хирургия и косметология». – 2011. – № 2. – С. 34–39.
8. *Громова О. А.* Пептидный состав препарата плаценты человека. Лаеннек и молекулярные механизмы его воздействия на организм человека. «Эстетическая медицина». – 2012. – Т. XII, № 1. – С. 21–24.
9. *Громова О. А.* Препарат Лаеннек: элементный состав и фармакологическое действие. «Инъекционные методы в косметологии». – 2010. – № 4. – С. 7–11. *Громова О. А.* Препарат Лаеннек: элементный состав и фармакологическое действие. «Пластическая хирургия и косметология». – 2011. – С. 327–333.
10. *Максимов В. А., Бунтин С. Е., Бунтина В. Г., Пигина Т. В., Тенчурина Л. В.* Состояние внешнесекреторной функции печени у больных с жировой дистрофией печени на фоне приёма плацентарного препарата Лаеннека. Дневник Казанской медицинской школы. – май 2015. – II (VIII). – С. 11–13.

11. *Минушкин О.Н., Масловский Л.В., Елизаветина Г.А., Иванова О.И., Калинин А.В.* Применение препарата Лаеннек в гастроэнтерологической практике. «Эффективная фармакотерапия». – 2014. – № 50. – (Гастроэнтерология, № 3). – С. 18–21.
12. *Минушкин О.Н.* Лаеннек: опыт внутривенного капельного введения при лечении некоторых диффузных заболеваний печени. «Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии». – 2005. – № 2. – С. 27–30.
13. *Минушкин О.Н.* Лаеннек – новый гепатопротективный препарат для лечения стеатогепатитов различной этиологии. «Кремлевская медицина». – 2007. – № 2. – С. 65–67.
14. *Минушкин О.Н.* Применение препарата Лаеннек в гастроэнтерологической практике. Издание отдельное. – 2011. – С. 8–14.

Управление делами Президента РФ

**Федеральное государственное бюджетное учреждение
дополнительного профессионального образования
«Центральная государственная медицинская академия»**

**ПАТОЛОГИЯ ПЕЧЕНИ
И МЕСТО ЛАЕННЕКА В ЛЕЧЕНИИ**

**Учебно-методическое пособие
(издание второе, дополненное)
для врачей терапевтов, гастроэнтерологов, хирургов,
преподавателей высших учебных заведений**

Москва 2017

Составители:

Минушкин О. Н., Масловский Л. В., Максимов В. А., Лазебник Л. Б.,
Сайфутдинов Р. Г., Пальцев А. И., Елизаветина Г. А., Диброва Е. А.,
Громова О. А., Топчий Т. Б.

Рецензенты:

Лоранская И. Д., зав. кафедрой гастроэнтерологии
ГБОУ ДПО РМАПО МЗ РФ, д.м.н., профессор
Иванников И. О., зав. отделением гастроэнтерологии
ЦКБ УД Президента РФ, д.м.н., профессор

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в мире насчитывается более 2 млрд человек, страдающих заболеваниями печени. Только в странах СНГ ежегодно регистрируются от 500 000 до 1 000 000 новых случаев этих заболеваний.

Болезни печени разнообразны по этиологии и патогенезу, для их лечения используются лекарственные средства с разным механизмом действия. При выборе препарата врач должен учитывать мишень, на которую необходимо воздействовать, чтобы повлиять на течение болезни, свести к минимуму ее неблагоприятные последствия и компенсировать вызванные ею функциональные нарушения. В идеале лечение должно быть направлено на орган-мишень, т.е. воздействовать на механизмы, лежащие в основе той или иной патологии печени.

Хотя препараты, относящиеся к группе гепатопротекторов, известны давно, они по-прежнему мало изучены, а их применение вызывает споры. Одна из причин тому – разнообразие механизмов действия гепатопротекторов. Они обладают противовоспалительным и иммуномодулирующим эффектом, препятствуют развитию фиброза, влияют на процессы метаболизма в печени.

В анатомо-терапевтической-химической классификации лекарственных средств гепатопротекторы отнесены к коду А05ВА (препараты для лечения заболеваний печени). В настоящем пособии мы обсудим механизмы действия и область применения препарата Лаеннек – гепатопротектора последнего поколения. Кроме того мы рассмотрим современные классификации гепатопротекторов, критически проанализируем их и рассмотрим собственную классификацию, помогающую выбрать препарат, определить дозировку, длительность лечения.

Гепатопротекторы – это группа препаратов, которые защищают печень от повреждающего воздействия экзогенных и эндогенных факторов, препятствуя повреждению клеточных мембран гепатоцитов и стимулируя регенераторные процессы. В конечном счете эти препараты способствуют восстановлению морфологии и функции гепатоцитов и печени в целом.

В настоящем пособии будет рассмотрен Лаеннек – лекарственный препарат, который присутствует в России более 14 лет.

Анатомо-физиологические особенности печени

Печень – один из самых крупных органов (ее вес достигает 1300–1800 г). Она расположена в правом верхнем квадранте живота и состоит из двух долей – правой и левой; выделяют также квадратную и хвостатую доли, которые принято относить к правой доле.

Анатомо-функциональная структура печени основана на строении внутривенных кровеносных сосудов и желчных протоков. В печени различают пять секторов и восемь сегментов. Основная структурная единица печени – печеночная долька (рис. 1, 2); она имеет вид шестиугольника, в центре которого расположена центральная вена, собирающая оттекающую от печени кровь. По углам шестиугольника располагаются портальные тракты, образованные разветвлениями воротной вены, печеночной артерии, желчными протоками, лимфатическими сосудами и нервами. Портальные тракты не относятся ни к одной из долек, т. к. расположены по углам шестиугольника. Каждый портальный тракт окружен тремя дольками, которые отделены друг от друга прослойками соединительной ткани.

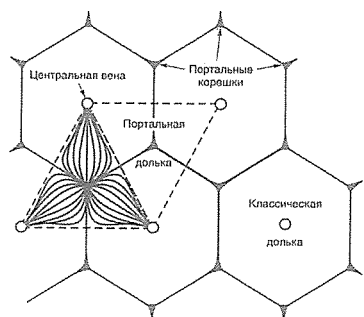


Рис. 1. Дольковое строение печени

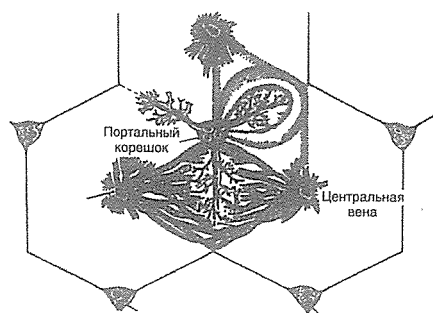


Рис. 2. Ацинарное строение печени. А. М. Rappaport, 1973

Гепатоциты, расположенные в разных областях печеночной дольки, различаются по функциям. Так, гепатоциты периферической зоны осуществляют накопление различных веществ, участвуют в метаболизме билирубина, экскреции в желчь других эндо- и экзогенных веществ. Эта гетерогенность определяет характер патологических изменений, на основании которых мы судим о преобладании того или иного

типа поражения печени. Между печеночными балками расположены синусоиды – капилляры, несущие кровь в центральную вену. В стенке этих капилляров обнаруживаются эндотелиальные клетки, звездчатые ретикулоэндотелиоциты (клетки Купфера), клетки Ито и ямочные клетки. Эти клетки различаются по функциям и участвуют в разных процессах (дезинтоксикации, иммунной защите, фиброгенезе), фиксируемых на основании биохимических и иммуногистохимических реакций. Желчевыводящая система представлена сложными разветвлениями желчных ходов (от междольковых до долевых и общего печеночного, который, соединяясь с пузырным, образует общий желчный проток, открывающийся в просвет двенадцатиперстной кишки). Ее начальным элементом служат межклеточные желчные канальцы, которые образуют широко анастомозирующую разветвленную сеть.

Печень играет центральную роль в химическом гомеостазе: в ней создается общий резервуар веществ и энергии, используемых в ходе белкового, жирового, углеводного и энергетического метаболизма. Кроме того, в печени происходят: обмен билирубина, синтез желчи, обезвреживание токсичных веществ.

Все эти процессы обеспечиваются за счет разнообразных химических реакций – связывания, окисления, гидролиза, конъюгации, метилирования и др.

Полноценная работа печени позволяет поддерживать гомеостаз, обеспечивающий нормальное функционирование организма в целом.

Основные клинико-лабораторные синдромы, характеризующие заболевание печени

Диспепсический синдром: снижение аппетита, тошнота, иногда рвота, тяжесть в эпигастрии, отрыжка, непереносимость жирной пищи, вздутие живота, расстройство стула.

Астеновегетативный синдром: слабость, раздражительность, бессонница, снижение работоспособности, головная боль, кардиалгия, желудочно-кишечные расстройства.

Местные симптомы: чувство тяжести, давления, ноющая боль в правом подреберье, гепатомегалия.

Желтуха и другие проявления холестаза развиваются как при гепатитах, так и при других заболеваниях печени. Ведущее значение в патогенезе паренхиматозной желтухи принадлежит нарушению целостности или повышению проницаемости мембран гепатоцитов с выходом билирубина сначала в синусоиды, а затем и в кровеносное русло. При этом страдают все звенья обмена билирубина – захват, глюкуронизация и экскреция. Может измениться окраска кала и мочи.

Портальная гипертензия – повышение давления в бассейне портальной вены. Клинические симптомы: расширение портальных трактов, развитие коллатералей, асцит, спленомегалия.

Спленомегалия – как системная реакция ретикулоэндотелиальной ткани при остром гепатите или как признак портальной гипертензии.

Гиперспленизм – увеличение размеров селезенки с усилением ее функции; проявляется цитопенией.

Асцит – накопление жидкости в брюшной полости. В патогенезе асцита участвуют: портальная гипертензия, усиленное лимфообразование, гипоальбуминемия, вторичный гиперальдостеронизм.

Психоневрологические нарушения: снижение памяти, сонливость, поведенческие расстройства как следствие сброса токсических продуктов через портальные коллатерали, минуя печень.

Нарушение метаболической функции печени: гипоальбуминемия, гипохолестеринемия, расстройства электролитного обмена и др.

Гепаторенальный синдром – снижение функции почек за счет уменьшения их кровоснабжения и изменения активности эндогенных вазоактивных систем.

В основе этого синдрома лежит вазоконстрикция, ведущая к снижению клубочковой фильтрации.

Геморрагический синдром: кровотечения, кровоизлияния, геморрагическая сыпь, ДВС-синдром.

Эндокринные нарушения: гинекомастия, снижение полового влечения и потенции, атрофия яичек, изменение характера оволосения и др.

Печеночная (желчная) колика.

Лихорадка.

Иммунные нарушения, как правило, свидетельствующие об активности патологического процесса: лимфаденопатия, полиартрит, миалгии, фиброзирующий альвеолит, миокардит и др.

Перечисленные выше синдромы позволяют заподозрить патологию печени, составить рациональный план обследования, помогают провести дифференциальную диагностику. В тех случаях, когда диагноз уже установлен, появление или усиление этих синдромов позволяет уточнить стадию болезни и может потребовать изменения характера лечения или коррекции дозы препарата.

Современные классификации гепатопротекторов

Гепатопротекторы известны уже около 50 лет, однако общепринятой классификации их до сих пор не существует. Требования к идеальному гепатопротектору были выдвинуты R. Preisig еще в 1970 г. Это:

- достаточно полная абсорбция
- наличие эффекта первого прохождения через печень
- выраженная способность связывать высокоактивные повреждающие соединения или предотвращать их образование
- уменьшение воспаления
- подавление фиброгенеза
- стимуляция репаративных процессов в печени
- интенсивный кишечно-печеночный кругооборот
- отсутствие токсичности
- влияние на патогенез заболевания

За это время количество гепатопротекторов увеличилось в 8–10 раз, однако до сих пор сведения о клинической эффективности этих препаратов при различных заболеваниях печени противоречивы. Имеющиеся в наличии классификации не помогают выбрать препарат в соответствии с характером и стадией болезни. Так, наиболее распространенная в настоящее время классификация гепатопротекторов основана на происхождении и химическом составе препаратов. Согласно этой классификации, выделяют следующие группы гепатопротекторов:

- 1) препараты растительного происхождения;
- 2) препараты животного происхождения;
- 3) эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ);
- 4) аминокислоты и их производные;
- 5) витамины, витаминоподобные препараты и антиоксиданты,
- 6) прочие препараты.

Эта классификация достаточно ограничена и не помогает в выборе препарата. Шагом вперед, с нашей точки зрения, является классификация, предложенная С. В. Оковитым с соавт. в 2010 г. Согласно классификации, авторы выделяют:

1. Препараты растительного происхождения:
 - а) содержащие флавоноиды расторопши;
 - б) содержащие флавоноиды других растений.
2. Препараты животного происхождения.
3. Препараты, содержащие ЭФЛ.
4. Препараты с преимущественным детоксикационным действием:
 - а) с прямым детоксикационным действием;
 - б) уменьшающие образование эндогенных токсинов;
 - в) активирующие образование эндогенных детоксикантов;
 - г) ускоряющие метаболизм токсинов.
5. Препараты разных групп.

В этой классификации в отдельную группу выделены препараты с детоксикационным действием, что облегчает выбор при токсических формах поражения печени.

Чтобы помочь практикующему врачу в выборе гепатопротектора, мы предложили свою классификацию, основанную на преобладании того или иного клинического синдрома. При этом отдельные препараты попали одновременно в разные классификационные группы. Однако с точки зрения клинической практики это не является ограничением данной классификации, а скорее, ее достоинством, т.к. помогает выбрать наиболее адекватный препарат.

КЛАССИФИКАЦИЯ ПЕЧЕНОЧНЫХ ПРОТЕКТОРОВ

(МИНУШКИН О. Н., МАСЛОВСКИЙ Л. В., БУКШУК А. А., 2012)

1. Препараты, воздействующие преимущественно на проявления синдрома цитолиза, уменьшающие жировую инфильтрацию печени (Эссенциале форте, Лаеннек).

2. Препараты, воздействующие преимущественно на проявления синдрома холестаза:

а) препараты урсодезоксихолевой кислоты (Урсосан и др.);

б) препараты, содержащие S-аденозилметионин (Гептрал).

3. Препараты с преимущественно детоксикационным действием:

а) применяющиеся при острой и хронической алкогольной интоксикации (Метадоксил, Ропрен);

б) применяющиеся при других формах токсического поражения печени, в том числе при лекарственном поражении (Урсосан, Лаеннек);

в) содержащие флавоноиды расторопши (Гепабене, Легален, Карсил);

г) содержащие флавоноиды других растений (Хофитол).

4. Препараты, препятствующие развитию фиброза и рекомендованные к применению на стадии цирроза печени:

а) препараты урсодезоксихолевой кислоты (Урсосан);

б) препараты, содержащие флавоноиды расторопши (Карсил);

в) препараты группы полипrenoлов (Ропрен);

г) препараты гидролизата плаценты человека (Лаеннек).

5. Препараты с предположительной противовирусной активностью (ингибирующие репликацию вируса гепатита С):

а) препараты, содержащие флавоноиды расторопши (Силибин, Силимарин – экспериментальные данные);

б) препараты, способствующие переходу вируса в латентное состояние и стимулирующие синтез интерферона (Лаеннек, Урсосан).

6. Препараты стимулирующие регенерацию гепатоцитов и модулирующие иммунный ответ (Лаеннек).

7. Препараты с комбинированным гепато- и нейротропным действием, влияющие на центральную и периферическую нервную систему (Метадоксил, Ропрен).

Мы надеемся, что представленная классификация окажется полезной и послужит основой для дальнейшего совершенствования.

Информация о препарате Лаеннек

Фармакотерапевтическая группа: гепатопротекторное и иммуномодулирующее средство.

Код АТХ: А05БА, L03

Лекарственная форма: раствор для инъекций

Описание: прозрачная жидкость от светло-желтого до коричневого цвета с характерным запахом.

Состав: 2 мл раствора для инъекций содержат в качестве активного вещества 112 мг гидролизата плаценты человека.

Методом иммуноферментного анализа в препарате определены низкомолекулярные регуляторные пептиды:

- ⌚ факторы роста:
 - фактор роста гепатоцитов,
 - эпидермальный фактор роста,
 - фактор роста фибробластов,
 - фактор роста колоний,
 - инсулиноподобный фактор роста,
 - трансформирующий фактор роста,
 - фактор роста эндотелия сосудов;
- ⌚ дегидроэпиандростерон;
- ⌚ лептин;
- ⌚ интерлейкины 1–6, 8,10,12;
- ⌚ эритропоэтин;
- ⌚ интерферон-γ;
- ⌚ нуклеозиды, нуклеотиды;
- ⌚ витамины: В₁, В₅, В₆, В₁₂, С, К, А, Е;
- ⌚ микроэлементы и макроэлементы: N, P, C, S, Na, Mg, Ca, K, Zn, Br, Si, Fe, Mn, Sc, Se, Cr, V, Cu, Li, B, Co;
- ⌚ аминокислоты: треонин, серин, пролин, глицин, аланин, метионин, лейцин, изолейцин, валин, фенилаланин, гистидин, лизин, аргинин, таурин, аспарагин, глутамин, цистеин.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Биологически активные вещества, находящиеся в гидролизате, стимулируют регенерацию (пролиферацию) гепатоцитов, проявляют дезинтоксикационные свойства, снижают отложение липидов и холестерина в печеночных клетках, повышают активность тканевого

дыхания, активизируют обмен вещества в печени, снижают интенсивность развития соединительной ткани в печени.

Лаеннек проявляет иммуномодулирующие свойства за счет способности стимулировать гуморальный иммунитет и повышать функциональную активность фагоцитов и естественных киллеров. Увеличивает бактерицидную активность лейкоцитов периферической крови, проявляющуюся в их способности уничтожать захваченный возбудитель. Цитокины, входящие в состав препарата, активизируют метаболическую и надзорную функции клеток.

В результате комплексного действия компонентов, входящих в состав препарата Лаеннек, можно выделить следующие эффекты:

1. Стимулирует регенерацию печени.
2. Обладает липотропной активностью (уменьшает общее содержание липидов и холестерина в печени).
3. Влияет на тканевое дыхание (за счет повышения активности дегидрогеназы янтарной кислоты).
4. Замедляет развитие фиброза.
5. Оказывает противовоспалительное действие (подавляет активность СОХ-1 и СОХ-2 (человеческой циклооксигеназы – 1 и 2) при хроническом воспалении – через снижение выработки PGE₂).

Форма выпуска и упаковка. Раствор для инъекций по 2 мл в ампулах темного стекла. По 10 или 50 ампул в картонных пачках вместе с инструкцией по применению.

Условия хранения. При температуре 18–25°C в защищенном от света месте. Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности: 3 года.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:

Препарат применяется в комплексной терапии следующих заболеваний:

- в виде монотерапии при хронических заболеваниях печени: стеатогепатитах (алкогольной, метаболической и смешанной этиологии)
- хронический рецидивирующий герпес, atopический дерматит среднетяжелого и тяжелого течения (в том числе осложненный).

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:

При хронических заболеваниях печени: стеатогепатитах (алкогольной, метаболической и смешанной этиологии):

Внутримышечно: по 2 мл в сутки (112 мг гидролизата плаценты). В зависимости от тяжести заболевания частота инъекций может быть увеличена до 2–3 раз (6 ампул) в сутки;

Внутривенное капельное введение: 10 мл (560 мг гидролизата плаценты) препарата (5 ампул) растворяют в 250–500 мл 5% раствора декстрозы или физиологического раствора и вводят через локтевую

вену в течение 1,5–2 часов. Инъекции проводят ежедневно. Курс лечения 2–3 недели.

При хроническом рецидивирующем герпесе и атопическом дерматите:

Внутривенное капельное введение: 10 мл (560 мг гидролизата плаценты) препарата (5 ампул) растворяют в 250–500 мл 5% раствора декстрозы или физиологического раствора и вводят через локтевую вену в течение 1,5–2 часов. Инъекции проводят 3 раза в неделю с интервалом в 2 дня. Курс лечения 10 инъекций.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:

Отмечалось у 3,7% больных в виде: болезненности в месте инъекции – 2,56%, аллергические реакции (покраснение, зуд кожи) – 0,37%, онемение в месте инъекции – 0,37%.

КЛИНИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ:

Возможны аллергические реакции.

ПЕРЕДОЗИРОВКА:

В настоящее время о случаях передозировки Лаеннека не сообщалось.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ВЕЩЕСТВАМИ:

При смешивании Лаеннека с другими препаратами, являющимися сильными основаниями (рН выше 8.5), в результате фармацевтического взаимодействия его активность снижается.

Сведения о каких-либо других клинически значимых взаимодействиях Лаеннека до настоящего времени отсутствуют.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:

Гиперчувствительность, детский возраст, беременность, период лактации.

Результаты экспериментальных исследований препарата Лаеннек

Экспериментальные исследования, характеризующие безопасность препарата Лаеннек, были проведены на кафедре биологии Университета Киушу, Факуока, Япония.

1. На мышах и крысах оценены токсические эффекты доз препарата, в 10–100 раз превосходящие допущенные дозы использования у человека. Токсические эффекты не были подтверждены, в том числе и по факту гибели животных.

2. На крысах было показано, наличие митогенной активности в отношении зрелых гепатоцитов и различных эпителиальных клеток.

3. На моделях сердце-сосуды лягушки влияния на работу сердца не оказывает; не влияет на процессы электровозбудимости и не вызывает расстройства ритма. Эффекты спазма сосудов не зарегистрированы.

Экспериментальные исследования были неоднократно повторены. Какие-либо эффекты, ограничивающие использование препарата Лаеннек, установлены не были.

Результаты использования препарата Лаеннек в клинической практике и методики его использования

Японские исследования

Исследования были проведены под эгидой кафедры терапии Японского медицинского университета, в которых участвовало 15 ведущих научных и лечебных учреждений Японии.

Объектами двойного слепого плацебоконтролируемого исследования стали 124 больных хроническим гепатитом и циррозом печени. Препарат вводили внутривенно 2 мл 1 раз в день. В качестве плацебо был использован физиологический раствор. Из исследования исключались лица с опухолями, заболеваниями осложненного течения, требующими активного фармакологического воздействия. Исследования и оценка проводились исходно, через 2, 4, 6, 8 недель лечения.

Переносимость: только у одного больного зафиксирован зуд в месте инъекций.

Общее заключение: лечение препаратом Лаеннек (по динамике АЛТ, АСТ, ЩФ, билирубин) оценено как заметное положительное с нарастанием эффекта по времени использования. Терапия препаратом Лаеннек ускоряет восстановление структуры печени, повышает общий тонус организма.

Результаты исследования препарата Лаеннек в Российской Федерации

1. Изучение эффективности препарата Лаеннек у больных с хроническим стеатогепатитом алкогольной и неалкогольной этиологии (клиника гастроэнтерологии УНМЦ УД Президента РФ, зав. – профессор Минушкин О. Н., и кафедра гастроэнтерологии ЦНУ МО, зав. – проф. Калинин А. В.).

Патология: хронический стеатогепатит у больных алкогольной и неалкогольной жировой дистрофией – 70 больных (40 – алкогольного генеза, 30 – с ожирением и сахарным диабетом 2-го типа). Мужчин – 38, женщин – 32, возраст – от 18 до 60 лет. Условием включения

больных в исследование было: повышение уровня биохимических показателей в 2 и более раза.

Лечение препаратом Лаеннек проводили в виде монотерапии. Препарат вводили в/венно 4 мл на 500 мл физ. р-ра, ежедневно на протяжении 14 дней. (1-й центр – пациенты с неалкогольным стеатогепатитом, 2-й центр – с алкогольным стеатогепатитом). Динамика биохимических показателей исходно и на фоне лечения приведена в таблицах 1 и 2.

Таблица 1

Динамика биохимических показателей до и после лечения препаратом Лаеннек

№	Показатели	Норма	До лечения	После лечения
1	АлАТ (МЕ)	7–40	59,8±9,7	40,6±8,0
2	АсАТ (МЕ)	11–37	39,7±9,9	35,3±8,6
3	ГГТП (МЕ)	11–50	129,5±10,3	74,9±6,4*
4	ЩФ (МЕ)	100–290	84,3±5,3	85,0±4,2
5	Билирубин (моль / л)	До 21	12,3±0,9	10,3±0,6
6	Холестерин (мг / л)	120–200	264,7±25,7	201,0±12,8

*p<0,05

Динамика биохимических показателей до и после лечения препаратом Лаеннек

№	Показатели	Норма	До лечения	После лечения
1	АлАТ (МЕ)	7–40	123,9±89,4	55,9±23,7*
2	АсАТ (МЕ)	11–37	108,7±78,8	42,7±26,6*
3	ГГТП (МЕ)	11–50	180±68,3	67,1 ±15,5*
4	ЩФ (МЕ)	100–290	220,3±10,7	162,6±9,6
5	Билирубин (ммоль/л)	До 21	18,0±6,1	15,2±2,6
6	Холестерин (ммоль/л)	3,9–5,2	5,5±1,0	5,3±0,6

* $p < 0,05$

Как видно из представленных данных, за период лечения отмечены четкая положительная динамика синдрома цитолиза и нормализация холестаза. Степень жировой дистрофии (по данным УЗИ, методика с выключением автоматического усиления сигнала и изменением «столба затухания») – см. рис. 3.

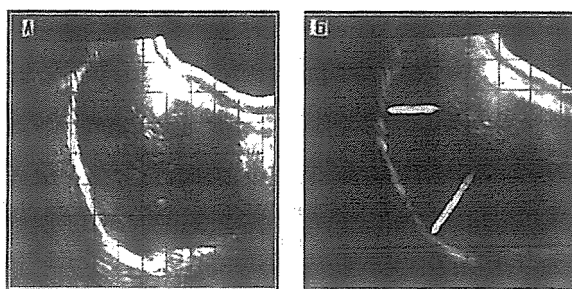


Рис. 3. УЗИ при хроническом стеатогепатите (жировой дистрофии печени)

А – продольный срез печени по среднеключичной линии (масштаб 1:2), выполненный в режиме усиления эхо-сигналов по глубине.

Б – тот же срез, выполненный в отключенном режиме усиления (стрелками показаны «столб затухания» эхо-сигналов и линия диафрагмы).

«Столб затухания» эхо-сигнала (исходно 18 мм) уменьшился в среднем до 9 мм, изменилась эхо-структура печени (с уменьшением в структуре «светлых» тонов), зафиксирована также динамика жалоб, которые носили преимущественно ассоциированный характер, который за период лечения купирован полностью у больных с алкогольным стеатогепатитом и сохранились у 6% больных неалкогольным стеатогепатитом в виде симптомов кишечной диспепсии.

В целом эффективность препарата Лаеннек у больных с хроническими стеатогепатитами была оценена как хорошая и отличная – 94% (полное или почти полное купирование симптоматики и биохимического симптомокомплекса). Препарат хорошо переносился, побочных эффектов зарегистрировано не было.

2. Изучение эффективности препарата Лаеннек у разных групп больных.

а) Первую группу составили 50 больных хроническим гепатитом С, у которых противовирусное лечение пегилированными интерферонами в сочетании с рибавирином в принятых дозах демонстрировало резистентность. Мужчин было 45, женщин – 5, средний возраст – 35 лет (от 18 до 45 лет), продолжительность заболевания от 3 до 6 лет.

Противовирусное лечение получали в течение 6 месяцев, при этом элиминации вируса и нормализации трансаминаз не наступило, хотя у половины больных фиксировалось уменьшение вирусной нагрузки. Для преодоления резистентности противовирусного лечения и учитывая иммуномодулирующий эффект препарата Лаеннек было решено ввести его в комплекс лечения. Лаеннек вводился в/мышечно по 2 мл 3 раза в неделю на протяжении 3 месяцев. За этот период вирус перестал определяться и нормализовались трансаминазы. Общая продолжительность противовирусного лечения составила 12–14 месяцев. Больные в последующем были прослежены в течение года. При этом сохранилась стойкая ремиссия.

б) Вторую группу составили 50 больных, страдавших хроническим гепатитом С, которым проводилась противовирусная терапия комбинацией интерферона с рибавирином. Возраст больных – от 20 до 40 лет, активность гепатита – умеренная.

Проводимое лечение сопровождалось высокой лихорадкой после введения интерферона, выраженной мышечной слабостью и гематологическими изменениями (анемия, лейкопения, тромбоцитопения), выраженность которых явилась основанием либо к уменьшению доз противовирусных препаратов, либо к прекращению лечения. Учитывая, что Лаеннек, кроме фактора роста гепатоцитов, содержит и фактор роста колоний, было решено использовать его для купирования (преодоления) гематологических осложнений.

Лаеннек вводился внутривенно капельно по 4 мл на введение. В качестве «раствора введения» использована 5% глюкоза 500 мл, вводили 2 раза в неделю. На курс использовано 10 введений. Максимально быстро (за 2 недели) купирована мышечная слабость за счет преодоления рабдомиолиза (нормализовался уровень КФК). Это же привело к купированию лихорадки. К концу курса введения (5 недель) стабилизировались показатели крови, что позволило продолжить противовирусное лечение.

Приведенные выше клинические ситуации не являются редкостью и всегда стоит один и тот же вопрос – как преодолеть резистентность терапии и осложнения противовирусного лечения? Приведенные данные позволили использовать препарат Лаеннек исходя из того, что в РФ в Институте иммунологии (2008 г.) был установлен иммуномодулирующий эффект препарата Лаеннек за счет усиления активности макрофагов и реакции бласттрансформации лимфоцитов.

У пациентов с гематологическими осложнениями (лейкопения, тромбоцитопения, анемия) был использован эффект «колониеобразующего фактора» – стимуляция лейко- и тромбоцитапоэза, а в случаях с анемией – фактор эритропоэза – стимулирующий эритропоэз. Таким образом, осложнения противовирусного лечения были преодолены и лечение продолжено.

в) Третью группу составили 55 больных, страдавших хроническим гепатитом в стадии цирроза печени (50 – алкогольной этиологии, 4 – смешанной (алкогольной + вирусной) и 1 больной – неуточненной этиологии). Возраст больных – от 31 до 68 лет (средний $52,4 \pm 3,8$ года); м–30, ж–25.

Все больные имели железо- или B_{12} -дефицитную анемию, неоднократно получали либо препараты железа, либо витамин B_{12} с фолиевой кислотой, без заметного эффекта. Анемию легкой степени тяжести (Hb 120–100 г/л) имели 38 больных, средней степени тяжести (Hb 100–80 г/л) – 17 больных. Учитывая, что в состав Лаеннека входит эритропоэтин, решено было продолжить лечение препаратами железа (фенюльс) и витамином B_{12} (по 1 капс. х 2 раза в сутки в течение месяца и по 500 гамм №10 в/мышечно соответственно) – на фоне введения препарата Лаеннек по 4 мл в/венно капельно на 200 мл 5% глюкозы через день. Ретикулоцитарный криз зафиксирован через 10 дней у 48 больных и у 7 больных через 3 недели. Нормализация уровня гемоглобина у 46 больных наступила в течение 1,5 месяца, у 9 больных – в течение 3 месяцев. Одновременно с этим нормализовался уровень аланиновой и уменьшился в 1,5 раза уровень аспарагиновой аминотрансферазы, в 2,5 раза снизился уровень билирубина.

Таким образом, использование препарата Лаеннек у больных хроническим гепатитом в стадии цирроза печени и имеющих резистент-

ные формы анемии позволяет преодолеть резистентность к факторам анемии (железу и витамину В₁₂), с одновременным протективным эффектом по основному заболеванию (циррозы). По отношению к хроническому гепатиту была показана возможность поддержать процесс в минимальной активности. При сочетанном применении препарата Лаеннек и противовирусного лечения также показана возможность воздействия препарата на процесс фиброза, вплоть до его обратного развития (на ранних стадиях).

3. Использование препарата Лаеннек в терапии лекарственных гепатитов на фоне лечения хронического описторхоза (проф. Пальцев А. И., Новосибирск).

Обследованы 17 пациентов в возрасте от 45 до 78 лет с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) и вирусным гепатитом С в сочетании с описторхозом. В лечении наряду с традиционной терапией использовался гидролизат плаценты человека Лаеннек по 2 мл в / м № 20.

На фоне терапии препаратом Лаеннек число эритроцитов увеличилось с $2,9 \pm 0,5$ до $(3,7 \pm 0,5) \times 10^{12} / \text{л}$, гемоглобин – с $102 \pm 5,3$ до $134 \pm 2,4$ г/л, существенно улучшились показатели белкового обмена – уровень альбуминов повысился с $38,4 \pm 1,2$ до $46,3 \pm 2,7$ г/л, снизились показатели цитолиза с $132,4 \pm 65,7$ до $52,1 \pm 12,4$ ед/л, АСТ, соответственно – с $139,2 \pm 59,9$ до $61,2 \pm 14,6$ ед/л, ЩФ – с $282 \pm 11,3$ до $230 \pm 15,7$ ед/л, ГГТ – с $87,5 \pm 28,1$ до $47,5 \pm 9,4$ ед/л.

У 64% больных происходило улучшение психоэмоционального состояния и сна по сравнению с показателями до лечения. Улучшение общего состояния при проведении терапии с применением препарата Лаеннек, отмечалось у 65,4%.

При динамическом исследовании на фоне приема Лаеннека у 70% больных НАЖБП отмечалась нормализация размеров печени и селезенки, нормализация эхогенности по сравнению с почками – у 63,6%, большая четкость сосудистого рисунка – у 54,5%. Побочных эффектов на фоне приема препарата зарегистрировано не было.

**Схемы введения препарата Лаеннек при различных
заболеваниях печени
(утверждены XVI съездом НОГР, 2016)**

Диагноз	Методика	Продолжительность курса
Острый вирусный гепатит	В/в капельно 10,0 мл, на 250 мл физ. р-ра. 2 раз в неделю № 10. Далее в/м по 4 мл, 2 раза в неделю № 20.	Уменьшение тяжести течения – 1–3 мес. Предотвращение хронизации процесса – до 6 мес.
Хронический вирусный гепатит В или С. Токсические проявления противовирусной терапии	2,0 в/м, 3 раза в неделю. Для преодоления осложнений на стандартную терапию (лихорадка, мышечная слабость и гепатологические осложнения) 4,0 мл в/в 2 раза в неделю № 10 в качестве раствора введения использовать 5% глюкозу 500 мл	3–6 мес.
Алкогольная и неалкогольная жировая болезнь печени при переходе в стеатогепатит (возможна монотерапия)	4,0 мл в/в 250 мл физ. р-ра либо при невозможности внутривенного введения – в/м по 4,0 мл через день, курс 20 введений. Между курсами назначается поддерживающая терапия: 1 раз в 10 дней по 6,0 мл	От 3 до 7 мес. Курсы проводят в зависимости от тяжести процесса, не менее 2 раз в год
Фиброз печени	в/м 4,0 мл ежедневно	Не менее 1,5 мес., зависит от степени выраженности фиброза
Цирроз печени	4,0 мл на 250 мл физ. р-ра в/в (стационар) ежедневно, в случаях невозможности внутривенного введения (асцит) 4,0 мл в/м через день (амбулаторно)	3–6 мес.
Гемохроматоз печени (средство выбора или в составе комплексной терапии)	4,0 мл в/в на 200 мл раствора глюкозы или физиологического раствора, 2–3 раза в неделю	От 1,5 до 3 мес.
Постхолецистэктомический синдром (в составе комбинированной терапии у больных с патологией печени)	в/м 4,0 мл через день	2 мес.

Заключение к разделу

Представленные данные показали высокую эффективность гепатопротектора Лаеннек в лечении больных с разными формами хронического гепатита (стеатогепатит алкогольный и неалкогольный). По данным литературы, возможно лечение и вирусных гепатитов В и С (японские исследования), причем как в виде монотерапии, так и в комплексном лечении. В остром периоде гепатита В, С может быть предпринята попытка преодолеть хронизацию процесса (изменить тяжесть течения в более легкую форму).

По отношению к хроническому гепатиту показана возможность поддержать процесс в минимальной активности. При сочетании применения препарата Лаеннек и противовирусного лечения показана возможность купирования процесса фиброза с уменьшением его стадии вплоть до полного излечения.

Представленные данные убедительно доказали возможность преодоления резистентности противовирусного лечения хронических гепатитов В и С, гематологических осложнений противовирусного лечения и таких осложнений, как высокая лихорадка и мышечная слабость.

Являясь печеночным протектором и имея в своем составе эритропоэтин, Лаеннек позволяет преодолеть резистентность лечения дефицитных форм анемий у больных хроническими гепатитами с исходом в цирроз печени. Эти стороны препарата Лаеннек заметно расширяют показания к его использованию в гастроэнтерологической и терапевтической практике.

Общее заключение

Лаеннек – гепатопротектор, который на российском фармакологическом рынке используется с 2003 г. Этот период достаточен для того, чтобы почувствовать и оценить его эффективность. Преимуществом препарата Лаеннек является то, что он оказывает метаболический эффект на печеночную клетку, восстанавливая не только ее структуру, но и функцию. Эффективно влияет на мембрану гепатоцита восстанавливая ее целостность, проницаемость и функциональную активность. Эти качества препарата позволяют использовать Лаеннек при острых и хронических гепатитах (при острых процессах препарат позволяет уменьшить тяжесть процесса и переход его в хронический; предупредить развитие лекарственных форм гепатита). При хронических гепатитах (разных по этиологии) позволяет добиться уменьшения активности процесса и стабилизировать клиническую ситуацию

в целом. В стадии цирроза печени препарат Лаеннек позволяет остановить и уменьшить активность фиброзобразования.

В заключение хочется признать, что на российском фармацевтическом рынке имеется печеночный протектор, который активно помогает восстанавливать клетку печени, уменьшать количество осложнений фармакотерапии и преодолевать резистентность к противовирусному лечению.

Список литературы

1. Дудник Е. Н., Калита А. В., Диброва Е. А., Федоров С. М., Глазачев О. С., Судаков К. В. «Индивидуальные изменения деятельности сердца на однотипные физические воздействия у лиц с различным тонусом вегетативной нервной системы» // Вестник РАМН – 2007 г., № 3, с.39–43.

2. Дудник Е. Н., Калита А. В., Диброва Е. А., Глазачев О. С., Судаков К. В. «Вегетативный статус у пациентов с синдромом хронической усталости: эффекты акупунктурного введения препарата «Лаеннек» // Кремлевская медицина. – 2008 г. – № 4, с. 94–96.

3. Минушкин О. Н., Каримова И. Я., Васильев А. П., Квасова В. В., Дубовая Т. К. «Лаеннек» в лечении некоторых заболеваний печени // Гастроэнтерология. С-П. – № 188, 2009 г., с. 2–3.

4. Клиническое применение препарата «Лаеннек». Сб. мат. конгресса «Человек и лекарство», 2009 г., с.178.

5. Минушкин О. Н., Масловский Л. В. Возможности использования «Лаеннека» у больных хроническим гепатитом С резистентных к противовирусному лечению. // Материалы IX съезда гастроэнтерологов, 2–5 марта – Москва, 2009 г. – с.135.

6. Минушкин О. Н., Калинин А. В., Масловский Л. В. Новый печеночный протектор «Лаеннек» – первые результаты клинического использования // Материалы 15 Международной специальной выставки «Аптека», – журнал «Аптека», – 2008 г., – с. 54.

7. Минушкин О. Н., Масловский Л. В., Зверков И. В. и др. «Лаеннек» в лечении некоторых заболеваний печени // Эффективная фармакотерапия. – № 1. – 2008 г. – с. 30–34.

8. Минушкин О. Н., Диброва Е. А., Каримова И. Я., Федоров С. М., Масловский Л. В. «Лаеннек» – новый гепатопротективный препарат для лечения стеатогепатитов различной этиологии // Кремлевская медицина. – № 2. – 2007 г. – с. 65–67.

9. Минушкин О. Н., Калинин А. В., Масловский Л. В. и др. «Лаеннек» – опыт внутривенного капельного введения при лечении неко-

торых диффузных заболеваний печени // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – № 2. 2005 г. – с. 27–30.

10. Минушкин О. Н. и др. «Препарат Лаеннек в гастроэнтерологической практике» Эффективная Фармакотерапия № 3, 2014 г. – с. 18–24.

11. Минушкин О. Н. «Гепатопротекторы». Москва 2014 г. – с. 53.

12. Пальцев А. И. и др. «Гепатозащитная роль гидролизата плаценты лаеннека в лечении больных с вирусно-паразитарными заболеваниями печени» Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология, выпуск 135, № 11, 2016 г. – с. 94–99.

13. Рекомендации НОГР по применению гидролизата человеческой плаценты при заболеваниях печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. Выпуск 136, №12, 2016 г. – с. 75–77.

**Министерство обороны РФ
Главный военный клинический госпиталь
им. Н.Н. Бурденко**

**ПРИМЕНЕНИЕ БИОПРЕПАРАТОВ
НА ОСНОВЕ ПЛАЦЕНТЫ В ОНКОЛОГИИ
ДЛЯ УСКОРЕНИЯ РЕПАРАЦИИ
ДЕФЕКТОВ МЯГКИХ ТКАНЕЙ ПОСЛЕ
ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ
РАКА КОЖИ, СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ
ПОЛОСТИ РТА И НИЖНЕЙ ГУБЫ**

Методические рекомендации

Москва 2007

Авторы:

Е.Ф.Странадко, доктор медицинских наук, профессор

М.В.Рябов, старший научный сотрудник, кандидат
медицинских наук

В.Н.Волгин, кандидат медицинских наук

Е.Ю.Любимова

Т.Г.Малинина

Рецензенты:

В.И.Бабский, доктор медицинских наук, профессор

А.П.Серяков, доктор медицинских наук, профессор

Предлагаемый метод основан на применении биопрепаратов, обеспечивающих существенное ускорение заживления дефектов слизистых оболочек и кожных покровов за счет стимуляции процессов естественной репарации. Применение разработанной методики позволяет существенно сократить срок заживления дефектов кожи, слизистых оболочек и ускорить реабилитацию больных. Это особенно важно для пациентов с рецидивами рака после традиционного лечения, состояние которых характеризуется сниженной репаративной способностью тканей, являющейся частым последствием лечения методами лучевой и химиотерапии.

Методические рекомендации предназначены для хирургов-онкологов, дерматологов, радиологов, химиотерапевтов, онкологов, отоларингологов, стоматологов.

Изданы по решению Ученого совета Главного военного клинического госпиталя им. Н.Н.Бурденко

Введение

По данным Главного военного клинического госпиталя им. Н. Н. Бурденко, за 15 лет базальноклеточный рак кожи (БКРК) встречался в 94,4% случаев, плоскоклеточный рак кожи – в 4,4%, метатипический рак кожи – в 1,2%. Наиболее часто встречается БКРК (базалиома, базальноклеточная карцинома кожи, базально-целлюлярная эпителиома) – злокачественная эпителиальная опухоль кожи, возникающая из эпидермиса или волосяных фолликулов, с местноинвазивным и деструктивным ростом и чрезвычайно редким метастазированием [1, 14, 33, 34]. Метастазирование БКРК отмечается в 0,0028–0,1% случаев [5, 7]. По частоте БКРК занимает второе место среди всех злокачественных новообразований после рака легких, а в структуре злокачественных эпителиальных новообразований кожи его доля составляет от 75 до 97% и продолжает неуклонно увеличиваться [2, 6, 14, 26, 27, 30]. Ежегодный прирост регистрации базалиом в разных странах мира с 1980 по 1999 г. составил от 40 до 65% [6, 9, 26, 27, 30].

В последние два десятилетия активно развивается новая лазерная медицинская технология – фотодинамическая терапия (ФДТ). В настоящее время ФДТ играет важную роль в комплексе лечебных мероприятий в онкологии, являясь эффективным и безопасным методом лечения различных злокачественных новообразований при наружных и висцеральных локализациях рака. При начальных формах рака многие исследователи расценивают ФДТ как альтернативу хирургической операции в лечении злокачественных опухолей.

В Государственном научном центре лазерной медицины МЗ РФ и Главном военном клиническом госпитале им. Н. Н. Бурденко разработан новый метод лечения дефектов кожи и слизистых оболочек, развивающихся вследствие резорбции злокачественных опухолей кожи, языка, слизистой оболочки полости рта и нижней губы после проведения ФДТ, основанный на применении препаратов плаценты и обеспечивающий существенное ускорение заживления дефектов за счет стимуляции процессов естественной репарации. Применение разработанной методики позволяет существенно сократить срок заживления дефектов кожи, слизистых оболочек и ускорить реабилитацию больных, что особенно важно для пациентов с рецидивами рака после традиционного лечения, состояние которых характеризуется сниженной репаративной способностью тканей, являющейся частым последствием лечения методами лучевой и химиотерапии.

Особенности методов лечения

Особенности течения базалиом определяются рядом условий – возрастом больных, воздействием различных экзо- и эндогенных факторов, состоянием иммунной и эндокринной систем, локализацией опухоли и другими причинами. Как правило, первоначально на коже появляется безболезненное уплотнение, затем кожа изъязвляется и покрывается корочкой. Размер язвы всегда меньше инфильтрата и гноя обычно не бывает. Постепенно язва и уплотнение вокруг нее увеличиваются в размере. Процесс длится месяцами, и часто пациенты обращаются к врачу достаточно поздно.

Традиционными методами лечения БКРК являются хирургический и лучевой. Хирургический метод в большинстве случаев является радикальным, однако его существенным недостатком является достаточно выраженный косметический дефект, что важно при локализации опухоли на открытых участках кожного покрова. После проведения лучевой терапии могут сохраняться остатки опухоли, что после разрешения лучевого эпидермиса требует дополнительной электроэксцизии новообразования. Весьма эффективен криогенный метод лечения, однако при БКРК ушных раковин, носа и век глубокое промораживание не всегда приводит к полной резорбции опухоли и излечению. Криодеструкция сопровождается также выраженным косметическим дефектом, требующим пластической коррекции или протезирования [4]. Считается, что криогенный метод не показан при новообразованиях с эндофитной формой роста. В этом случае технически трудно достичь нужной глубины промораживания опухоли и пограничных тканей. По данным ряда авторов, рецидивы при этом методе лечения составляют 22% [13]. Все это объясняет необходимость разработки новых медицинских технологий, обладающих высокой терапевтической эффективностью в сочетании с минимальными косметическими повреждениями тканей.

В последние годы в практику лечения злокачественных новообразований все шире внедряются органосохраняющие методы лечения. Среди них особое место занимают лазерная хирургия и ФДТ [8, 10, 11, 17, 20, 21]. ФДТ основана на способности фотосенсибилизаторов селективно накапливаться в опухолевой ткани. В присутствии кислорода под действием лазерного света с длиной волны, соответствующей пику поглощения фотосенсибилизатора, развивается фотохимическая реакция, приводящая к избирательной резорбции опухоли с последующим замещением ее соединительной тканью и образованием нежного рубца. Поскольку максимум светопропускания биотканей находится в области длин волн 650–900 нм, красный свет сравнительно хорошо проникает через кожу. Красный свет практически полностью поглощается

на глубине 1–1,5 см, поэтому методом ФДТ с использованием красного света могут быть разрушены опухоли толщиной не более 1 см. Энергия красного света на данной глубине достаточна для возбуждения фотохимической реакции. При более массивных опухолях используется интерстициальное (внутриканальное) подведение световой энергии. Развивающееся в процессе лечения фотодинамическое повреждение эффективно разрушает опухоль, максимально сохраняя окружающие здоровые ткани [15, 18, 24]. По данным большинства исследователей [22, 31, 36], градиент накопления фотосенсибилизатора между здоровой и патологической тканями может составлять от 1:2 до 1:15 в зависимости от типа фотосенсибилизатора и гистологической структуры опухоли.

Рядом авторов проведены были морфологические исследования изменений в тканях под влиянием ФДТ [19, 29, 35, 37]. Уникальной особенностью фотодинамического повреждения тканей является разрушение клеточных элементов с сохранением коллагеновых структур. Последние служат основным каркасом для репаративных процессов, что обеспечивает хорошие косметические результаты. Сохранение каркаса коллагена при разрушении опухолевых клеток является благоприятным фоном для последующей репарации и формирования рубца, сохраняющего конфигурацию поврежденной части тела. Отмечены отличные косметические и функциональные результаты при лечении опухолей головы и шеи [32], что особенно актуально при локализации БКРК на лице. Многие авторы при исследовании морфологических изменений в опухоли под влиянием ФДТ отмечают не только развитие некроза опухолевых клеток, но и явления апоптоза [19, 28]. Развитие апоптоза в опухолевых клетках ведет к экономному избирательному разрушению ткани и минимальному дефекту кожи. При лечении опухолей малых размеров резорбция может происходить без нарушения целостности кожных покровов и практически не оставляет рубцов. Эффективность ФДТ БКРК, по данным большинства авторов, составляет 90–100% [3, 12, 13, 16].

По мере расширения сферы применения ФДТ для лечения рака различных локализаций, в том числе распространенных форм, возникла необходимость использования комбинированных и комплексных методов лечения. Так, при одной из наиболее агрессивных локализаций рака – орофарингеальной – для повышения эффективности лечения в зависимости от распространенности процесса применяются комбинированные и комплексные методы лечения. Это связано с тем, что большинство больных этой группы (65–80%) поступает на лечение с далеко зашедшим первичным раком или с рецидивом рака после предшествующего лечения (дистанционной гамма-терапии, сочетанной лучевой терапии или комбинированного и комплексного лечения).

Естественно, при таком массированном системном и локорегионарном воздействии на ткани регенерация дефекта мягких тканей после резорбции опухоли происходит значительно медленнее. У некоторых пациентов для полного закрытия дефектов мягких тканей языка, нижней губы, щеки, дна полости рта, образующихся после разрушения опухоли при ФДТ, требуется до 1,5–3 мес. и более, несмотря на применение в послеоперационном периоде различных мазевых и гелевых композиций (солкосерил, мексидол, куриозин, «Спасатель» и др.), облепихового и шиповникового масла [2, 3, 11].

В таких условиях актуальной является проблема сокращения сроков выздоровления больных после ликвидации злокачественного новообразования методом ФДТ. Особенно остро вопрос о стимуляции процесса регенерации тканей стоит в сфере применения ФДТ рака языка, слизистой оболочки полости рта, нижней губы. Длительность заживления таких дефектов обусловлена многообразной и агрессивной микробной флорой полости рта, а также выраженными трофическими нарушениями у больных после лучевой терапии, комбинированного и комплексного методов лечения.

В связи с этим одной из актуальных проблем восстановительной медицины является разработка и внедрение в практическую деятельность новых средств, обеспечивающих стимуляцию заживления дефектов кожи и слизистых оболочек после проведения ФДТ. При этом данные средства должны обеспечивать физиологически обоснованные пути воздействия, быть просты в обращении, иметь минимальные побочные эффекты. Указанным требованиям в значительной степени отвечает бальзам на основе плацентарного комплекса, который имеет следующие преимущества:

- существенно ускоряется заживление дефектов слизистых оболочек и кожных покровов, развивающихся как следствие резорбции опухолей в процессе ФДТ, за счет стимуляции процессов естественной репарации;
- возможность применения в качестве самостоятельной терапии и в комплексном лечении дефектов слизистых оболочек и кожных покровов, развивающихся как следствие резорбции опухолей в процессе ФДТ;
- простота применения препарата, позволяющая его использование как в лечебно-реабилитационных учреждениях, так и непосредственно в процессе профессиональной деятельности или в домашних условиях.

Метод лечения дефектов кожи и слизистых оболочек бальзамом на основе плаценты

Описание метода

Показания к применению:

- дефекты кожи, развившиеся в результате резорбции опухолей после проведения ФДТ;
- дефекты слизистой оболочки полости рта, развившиеся в результате резорбции опухолей после проведения ФДТ;
- дефекты слизистой оболочки языка, развившиеся в результате резорбции опухолей после проведения ФДТ;
- дефекты красной каймы и кожи нижней губы, развившиеся в результате резорбции опухолей после проведения ФДТ.

Противопоказания к применению – индивидуальная непереносимость.

Проведение ФДТ при раке кожи, слизистой оболочки полости рта и нижней губы, как правило, сопровождается образованием дефектов кожи и/или слизистой оболочки, равных или превосходящих по размеру начальные размеры опухолевого узла. Глубина этих дефектов также зависит от первоначальных размеров опухоли.

Локальные изменения в зоне проведения ФДТ типичны для различных локализаций опухолевого роста. Некротические изменения в опухоли и небольшой полосе окружающих тканей развиваются в течение 5–7 сут после процедуры, затем формируется четкая демаркационная линия, отграничивающая некротизированные ткани от окружающих нормальных тканей.

Некротический струп может быть безопасно удален в сроки от 10 сут до 3 нед после ФДТ в зависимости от размеров опухоли. Удаление некротических масс, в особенности при лечении обширных опухолей, является необходимой процедурой, препятствующей присоединению инфекции, улучшающей микроциркуляцию и открывающей доступ к раневой поверхности.

Подготовка к первой аппликации препаратов на основе плаценты заключается в удалении некротических масс и очищении поверхности дефекта тканей. При ФДТ опухолей малых размеров (до 10–12 мм) удаление некротического струпа может выполняться на 10–12-е сут после процедуры. Как правило, струп после разрушения небольших опухолей легко отторгается и может быть мягко удален с помощью тампона или пинцета. Для удаления некротических тканей после ФДТ опухолей большего размера, как правило, необходимо выполнение некрэктомии.

Некрэктомия выполняется на 14–19-е сут после ФДТ под местным аппликационным обезболиванием 10 % раствором новокаина; в редких случаях, при расположении струпа на коже, возможно выполнение некрэктомии без анестезии. Используется скальпель или ножницы. При выполнении некрэктомии необходимо избегать травмы здоровых тканей и кровотечения.

После некрэктомии необходимо подготовить дно раны к нанесению бальзама. Для этого раневая поверхность обрабатывается 3 % раствором перекиси водорода, а затем механически очищается с помощью марлевого тампона, при этом желательно максимально удалить фибриновые наложения, которые могут затруднять контакт препарата с поверхностью раны.

Нанесение бальзама на основе плаценты. Препарат используется без предварительного разведения. Необходимо подготовить марлевую салфетку, соответствующую размеру дефекта (или незначительно превосходящую его). После подготовки раневой поверхности согласно вышеописанной методике бальзам на подготовленной салфетке наносится на рану. Больные должны быть проинструктированы заранее о необходимости длительного нахождения салфетки с препаратом на поверхности раны, это особенно важно при лечении дефектов в полости рта. Недопустимы курение, прием пищи и жидкостей в процессе аппликации. Желательно избегать дыхания через рот. При заложенности носа перед процедурой целесообразно применение сосудосуживающих капель в нос (1–2 капли 0,1 % раствора нафтизина).

Длительность аппликации. Минимальная продолжительность аппликации бальзама составляет 30 мин, максимальная для ран полости рта – 2 ч. На дефекты кожи бальзам на основе плаценты может накладываться на срок до 7 ч (на всю ночь). Эффективность лечения напрямую зависит от продолжительности аппликации. По истечении времени аппликации бальзамом салфетка с препаратом удаляется. Дефекты на коже обрабатываются 3 % раствором перекиси водорода и укрываются стерильной салфеткой. При лечении дефектов в полости рта после удаления салфетки необходимо прополоскать рот раствором фурацилина (1:2000). Укрывание дефекта не требуется.

Подготовка раны к повторному нанесению препаратов на основе плаценты. Перед повторным наложением бальзама на основе плаценты на дефекты кожи необходимо промыть раневую поверхность 3 % раствором перекиси водорода, при необходимости удалить фибриновый налет и осушить. В перерывах между аппликациями препарата на раны полости рта необходимо регулярно (каждые 30 мин) полоскать полость рта раствором фурацилина. Перед нанесением препарата на дефекты полости рта необходимо обработать поверхность

раны антисептическим раствором (мирамистин, 0,04% раствор хлоргексидина биглюконата, октенисепт). При повышенной контактной чувствительности дефектов слизистой оболочки языка и/или полости рта допустимо применение аппликационной анестезии 10% раствором лидокаина.

Периодичность процедур. Бальзам на основе плаценты наносится на раневую поверхность ежедневно 3–5 раз в сутки. Прекращение процедур возможно при развитии побочных эффектов в виде индивидуальной непереносимости препарата. Во всех остальных случаях аппликации проводятся до полного заживления дефекта.

Сроки заживления дефекта при вышеописанном использовании бальзама на основе плаценты составляют от 10 до 30 сут. Продолжительность периода эпителизации зависит от размера опухолевого очага, глубины дефекта, репаративных свойств местных тканей. Так, лечение дефектов после ФДТ первичных опухолей имеет минимальную длительность. Наибольшие сроки заживления наблюдаются после ФДТ постлучевых рецидивов рака, а также при проведении ФДТ в комбинации с лучевой и химиотерапией, которые существенно снижают репаративные способности местных тканей и организма в целом. Затягивание эпителизации возможно также при присоединении инфекции, поэтому необходимо тщательное соблюдение больными рекомендаций по обработке раневой поверхности в промежутках между аппликациями бальзамом.

Эффективность использования бальзама на основе плаценты при раке орофарингеальной локализации

С целью ускорения процессов заживления дефектов мягких тканей, образующихся на месте разрушенной опухоли полости рта после ФДТ, мы впервые применили препарат на основе плацентарного комплекса.

Бальзам для стимуляции заживления дефекта мягких тканей применили у 56 больных, получавших ФДТ по поводу БКРК (24) и плоскоклеточного рака языка (20), дна полости рта (4), нижней губы (8). Первичный рак имел место у 8 пациентов, в 28 случаях лечение проводилось по поводу рецидивов рака после традиционного лечения. В группу вошли 28 мужчин и 8 женщин; возраст больных составлял от 35 до 72 лет (средний возраст – 65,6 года). ФДТ как самостоятельный метод лечения применена у 16 больных, 20 пациентов получали комбинированное и комплексное лечение, заключавшееся в применении ФДТ для ликвидации первичной опухоли и проведения дистанционной гамма-терапии на зоны регионарного метастазирования в дозах 20–36 Гр (комбинированная терапия) с последующей полихимиотерапией препаратами платины и циклофосфаном (комплексная терапия).

Бальзам применяли в виде аппликации на марлевом носителе после лизиса опухоли и отторжения некротизированных тканей. Длительность аппликации составляла от 30 мин до 2 ч. Периодичность смены – 3–5 раз в сутки до полного закрытия дефекта и эпителизации слизистой оболочки.

Аппликации с бальзамом начинали применять через 9–20 дней после сеанса ФДТ. К этому времени некротизированная опухоль полностью отторгалась, и дефект тканей мог быть освобожден от фибринозного налета. Продолжительность применения аппликаций зависела от размера дефекта и времени полного заживления и составляла от 7 до 35 сут (в среднем 17,8 сут).

В контрольной группе из 14 больных (6 мужчин, 8 женщин) с раком кожи, языка и нижней губы применяли традиционное лечение. Возраст больных составлял от 42 до 76 лет (средний возраст – 69,4 года). Первичные опухоли имели место у 9 больных, рецидивы после традиционного лечения – у 5. ФДТ как самостоятельный метод лечения была применена у 8 больных, 6 пациентов получали комбинированное и комплексное лечение. После ФДТ рака кожи заживление ран велось под струпом с регулярными обработками 5% раствором перманганата калия; после ФДТ опухолей языка и нижней губы применялись санация антисептиками, полоскания настоями трав, аппликации с облепиховым или шиповниковым маслом.

Средняя длительность заживления в контрольной группе составила 51,2 сут, минимальная – 35, максимальная – 90 сут. Минимальные сроки заживления отмечены у больных, получавших лечение только методом ФДТ, применение комбинированной и комплексной терапии сопровождалось существенным замедлением заживления дефекта тканей. Заживление шло медленнее у больных, получавших лечение по поводу рецидивных опухолей.

В группе с аппликациями бальзамом средняя продолжительность заживления дефекта составила 32,1 сут (т. е. на 37,3% меньше, чем в контрольной группе), при этом максимальный срок эпителизации дефектов составил 49 сут, а минимальный – 21 сут. Длительность периода заживления дефектов от начала применения аппликаций бальзамом составила 16,5 сут.

Следует учесть, что в группе больных, леченных с применением бальзама, в 28 (78%) из 36 наблюдений ФДТ проводилась по поводу рецидивных или остаточных опухолей после сочетанной лучевой терапии или комбинированного лечения с полихимиотерапией, т. е. с выраженными трофическими повреждениями тканей. В контрольной группе такие пациенты составили 9 (64%) из 14.

Полученные результаты позволяют сделать вывод, что применение бальзама на основе плаценты в виде местных аппликаций

для стимуляции процессов заживления дефекта мягких тканей после разрушения опухоли методом ФДТ значительно сокращает (в среднем на 37%) длительность лечения. Этот эффект наблюдается как после изолированного применения ФДТ, так и после комбинированной и комплексной терапии, основанной на применении ФДТ как основного этапа лечения.

Список литературы

1. Апатенко А.К. Эпителиальные опухоли и пороки развития кожи. – Москва, 1973. – 240 с.
2. Вакуловская Е. Г., Шенталь В. В. Фотодинамическая терапия опухолей головы и шеи с использованием фотосенса // Фотодинамическая терапия // Материалы III Всероссийского симпозиума 11–12 октября 1999 г. – М. – С. 26–29.
3. Вакуловская Е. Г., Шенталь В. В., Абдуллин Н. А. и др. Фотодинамическая терапия опухолей кожи и нижней губы // Фотодинамическая терапия злокачественных новообразований // Второй Всероссийский симпозиум с международным участием. – М., 1997. – С. 30–35.
4. Вержбицкий Г.В. Клинико-косметическая оценка результатов криогенного лечения при новообразованиях лор-органов/Симановский – основоположник отечественной оториноларингологии: Материалы всерос. научно-практ. конф. – СПб, 2004. – С. 253–254.
5. Дубенский В. В., Гармонов А. А. Современные аспекты эпидемиологии, патогенеза, клиники и лечения базально-клеточного рака кожи // Вести, дерматол. и венерол. – М., 2004. – № 6. – С. 7–12.
6. Курдина М. И., Денисов Л. Е., Грецова В. И., Заева Н. Н. Заболеваемость раком кожи среди постоянного контингента населения // Вопр. онкологии. – 1992. – Т. 6. – С. 727–732.
7. Молочков В. А., Снарская Е. С. К вопросу о метастазировании базально-клеточного и метатипического рака кожи // Рос. журн. кож. и вен. болезней. – М., 2003. – № 1. – С. 9–12.
8. Наседкин А.Н., Зенгер В. Г. Лазеры в оториноларингологии. – М.: ТОО «Техника», 2000. – 140 с.
9. Пискалова Т. П., Ильин И. И. К вопросу об эффективности лечения базалиомы кожи // Вести, дерматол. венерол. – 1990. – №6. – С. 66, 67.
10. Романко Ю. С., Каплан М. А., Попучиев В. В. и др. Базально-клеточный рак кожи: проблемы лечения и современные аспекты фотодинамической терапии // Рос. журн. кож. и вен. болезней. – М., 2004. – № 6. – С. 6–10.

11. Рябов М. В., Странадко Е. Ф. Опыт фотодинамической терапии базально-клеточного рака кожи размерами, соответствующими Т2 // Фотодинамическая терапия // Материалы III Всероссийского симпозиума 11–12 октября 1999 г. – М. – С. 56–65.

12. Рябов М. В., Странадко Е. Ф., Волкова Н. Н. Фотодинамическая терапия местно-распространенного базально-клеточного рака кожи // Лазерная медицина. – М., 2004. – Т. 6. – Вып. 1. – С. 18–24.

13. Савельева А. Е., Ковалёв Ю. Н. Сравнительный анализ эффективности различных методов лечения базально-клеточного рака кожи лица с учетом топографо-анатомических локализаций // Рос. журн. кож. и вен. болезней. – 2003. – № 1. – С. 9–12.

14. Сергеев Ю. В., Борисова С. В., Шубина С. И. Актуальные проблемы практической дерматоонкологии: рост заболеваемости, совершенствование диспансеризации и профилактика базально-клеточного рака кожи // Рос. журн. кож. и вен. болезней. – М. – 1999. – С. 1.

15. Странадко Е. Ф. Фотодинамическая терапия. – В кн.: Применение низкоинтенсивных лазеров в клинической практике / Под ред. О. К. Скобелкина. – М., 1997. – С. 173–184.

16. Странадко Е. Ф. Фотодинамическая терапия злокачественных опухолей и неопухолевых заболеваний // Фотодинамическая терапия злокачественных новообразований // Второй Всероссийский симпозиум с международным участием. – М., 1997. – С. 30–35.

17. Странадко Е. Ф. Фотодинамическая терапия рака (пятилетний рубеж) // Лаз. мед. – 1997. – Т. 1, № 1. – С. 13–17.

18. Странадко Е. Ф., Астраханкина Т. А. Фотодинамическая терапия рака кожи. – М., 1996. – 11 с.

19. Странадко Е. Ф., Байбеков И. М., Азимова Т. В. Ультраструктура ядер опухолевых клеток при фотодинамической терапии // Материалы Второго Всероссийского симпозиума «Фотодинамическая терапия злокачественных новообразований». – М., 1997. – С. 74–82.

20. Странадко Е. Ф., Маркичев Н. А., Рябов М. В. Фотодинамическая терапия в лечении злокачественных новообразований различных локализаций: Пособие для врачей. – М., 2002. – 22 с.

21. Странадко Е. Ф., Маркичев Н. А., Рябов М. В. Фотодинамическая терапия множественных рецидивных злокачественных опухолей кожи в амбулаторных условиях // Матер. Второго Всерос. симпозиума с международным участием «Фотодинамическая терапия злокачественных новообразований». – М., 1997. – С. 47–51.

22. Странадко Е. Ф., Мешков В. М., Рябов М. В., Маркичев Н. А. Использование фотобиологических свойств порфиринов в клинической онкологии. Матер. II Всероссийского съезда фотобиологов. – Пущино, 1998. – С. 402–405.

23. Странадко Е. Ф., Рябов М. В., Маркичев НА., Волкова НН. Результаты первых этапов клинического применения фотодинамической терапии для лечения злокачественных новообразований // Фотодинамическая терапия // Матер. III Всероссийского симпозиума 11–12 октября 1999 г. – М. – С. 68–73.

24. Странадко Е. Ф., Скабелкин О. К., Ворожилов Г. Н., Миронов А. Ф. и др. Пятилетний опыт клинического применения фотодинамической терапии // Российский онкологический журнал. – 1998. – № 4. – С. 13–18.

25. Стратонников А. А., Лощенов В. Б., Дуплик А. Ю. Изменение степени оксигенации гемоглобина крови во время фотодинамической терапии // Фотодинамическая терапия // Матер. III Всероссийского симпозиума 11–12 октября 1999 г. – М. – С. 199–208.

26. Чиссов В. И., Старинский В. В., Петрова Г. В. Злокачественные новообразования в России в 2003 году (заболеваемость и смертность). – М., 2005. – 256 с.

27. Шумай Н. И. Эпидемиология опухолей кожи // Вест. дермат. венер. – 1993. – № 2. – С. 26–31.

28. Agarwal R., Korman N. J., Mohan R. R., Feyes D. K., Jewad S., Zaim M. T., Mukhtar H. Apoptosis is an early event during phthalocyanine therapy-induced ablation of chemically induced squamous papillomas in mouse skin // Photochem Photobiol 1996. – Apr 63:4, P. 547–552.

29. Barr H., Traian C. J., MacRobert A. J., Krasner N., Boulos P. B., Clark C. G., Bown S. G. Photodynamic therapy in the normal rat colon with phthalocyanine sensitization // Brit. J. Cancer, 56, 111–118, 1987.

30. Cancer statistics // CA, 1989. – Vol. 39. – P. 3–20.

31. Dougherty T. J. Photoradiation therapy for cutaneous and subcutaneous malignancies // J Invest Dermatol. – 77:122–124, 1981.

32. Grant W. E., Speight P. M., Hopper C., Bown C., Bown S. G. Photodynamic therapy: an effective, but nonselective treatment of superficial cancers of the oral cavity // Int. J. Cancer: 71, 937–942. –1997.

33. Lever W. F., Shaumburg-Lever G. Histopathology of the skin, 7-th eds. – Lippincott, Philadelphia, 1990.

34. Miller S. J. Biology of basalcell carcinoma (Part 1, 2) // Jam. Acadrn Dennat. – 1991. – Vol. 24. – P. 1–13.

35. Pope I. J., Bown S. G. The morphological and functional changes in the rat bladder following photodynamic therapy with phthalocyanine photosensitization // J. Urol., 145, 1064–1070 (1991).

36. Sitnik T. M., Henderson B. W. The effect of fluence rate on tumor and normal tissue responses to photodynamic therapy // Photochem Photobiol, 67 (4):462–466, 1998.

37. Smith S. G. T., Bedwell J., MacRobert A. J. et al. Experimental studies to assess the potential of photodynamic therapy for the treatment of bronchial carcinomas. – Thorax, 48, 474–480 (1993).

Министерство здравоохранения УССР

**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ТКАНЕВЫХ
ПРЕПАРАТОВ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ
БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ**

Методические рекомендации

Одесса 1981

Аннотация

Методические рекомендации даны на основании наблюдений над 550 больными сахарным диабетом.

Показана целесообразность включения тканевых препаратов (ФиБС и взвеси плаценты) в комплексное лечение больных сахарным диабетом. Освещены вопросы положительного влияния тканевых препаратов на общее состояние организма, обменные и иммунологические процессы, сердечно-сосудистую систему, течение заболевания и осложнения. Отмечена большая частота восстановления при лечении тканевыми препаратами компенсации диабета, потенцирующее влияние их на сахароснижающие препараты, уменьшение инсулинорезистентности у ряда больных. Приводятся разработанные схемы лечения тканевыми препаратами, показания и противопоказания к их применению. Методические рекомендации предназначены для врачей-эндокринологов, терапевтов, окулистов.

Составили:

Е. А. Грузина, зав. кафедрой факультетской терапии лечебного факультета Одесского медицинского института им. Н. И. Пирогова, профессор

В. В. Лакиза, доцент кафедры факультетской терапии лечебного факультета

И. А. Перминов, доцент кафедры факультетской терапии лечебного факультета

Л. Т. Кашинцева, зав. отделом глаукомы и офтальмоэндокринологии Одесского института глазных болезней и тканевой терапии им. В. П. Филатова, доктор мед. наук

Сахарный диабет в настоящее время является одним из самых распространенных заболеваний человека. По статистике ВОЗ, им болеют от 2 до 4% населения многих стран. Хотя течение и прогноз при этом заболевании улучшились после введения во врачебную практику инсулина, значительно увеличилась продолжительность жизни больных, сахарный диабет и в настоящее время остается часто тяжелым заболеванием, вызывающим многообразные нарушения обменных процессов, снижающим сопротивляемость организма, приводящим к развитию многочисленных осложнений. Заболевание нередко продолжает прогрессировать, несмотря на проводимое лечение. Имеется еще немалое количество больных, резистентных к сахароснижающим препаратам. Поэтому вопросы лечения диабета, профилактики его прогрессирования и развития осложнений по-прежнему остаются актуальной и важной задачей медицины.

Основными видами лечения больных сахарным диабетом являются диетотерапия и терапия сахароснижающими препаратами (лечение инсулином, сульфаниламидами, бигуанидами). Однако большое значение имеет применение и других видов терапии, в частности, использование разнообразных веществ, положительно влияющих на общее состояние организма, действие которых направлено на улучшение обменных процессов, повышение неспецифической реактивности, на нормализацию функций разных органов, на потенцирование эффекта сахароснижающих препаратов и снижение их токсичности. К числу таких средств, широко используемых в диабетологии, относятся витамины, особенно витамины группы В, кокарбоксилаза, липотропные и гипохолестеринемические вещества, анаболические гормоны и другие. Важно, чтобы такие средства оказывали потенцирующее действие на сахароснижающие препараты. Таким многогранным действием обладают тканевые препараты, которые должны занять определенное место в комплексном лечении больных сахарным диабетом.

Общая характеристика тканевой терапии

Метод тканевой терапии был предложен в 1933 году академиком В.П. Филатовым. В настоящее время этот метод лечения получил большое распространение при лечении многих заболеваний как в нашей стране, так и за рубежом. Академиком В.П. Филатовым, а в последующем многочисленными его последователями было показано, что изолированные ткани при некоторых неблагоприятных условиях существования, в частности в условиях пониженной температуры (-2–4°), не утрачивают своей жизнеспособности, продолжают функционировать. При этом в них происходят сложные процессы, которые приводят к образованию и накоплению веществ, обладающих выра-

женной биологической активностью. Благодаря накоплению и действию этих веществ значительно оживляются обменные процессы в организме, повышается его сопротивляемость патогенным факторам. Вот почему эти вещества названы биогенными стимуляторами. Они являются мощными положительными факторами воздействия на организм.

Механизм действия тканевых препаратов и целесообразность их применения при сахарном диабете

Механизм действия тканевых препаратов многообразен. Включение в комплексную терапию больных сахарным диабетом тканевых препаратов имеет много положительных сторон. Под влиянием тканевой терапии улучшается общее состояние больных, повышается трудоспособность. Она оказывает психоседативное действие.

Тканевые препараты улучшают процессы обмена веществ. Они активизируют белковый обмен, нарушенный при сахарном диабете. У больных сахарным диабетом отмечаются гипоальбуминемия, увеличение содержания α - и β -глобулинов. Изменение γ -глобулинов разнонаправлено – содержание их у некоторых больных снижено, что можно считать показателем понижения неспецифической иммунологической реактивности организма. Однако у многих больных содержание γ -глобулинов повышено, что является проявлением аллергического статуса, возникающего у больных в связи с приемом инсулина и других сахароснижающих средств, а также аутоиммунных процессов, с которыми связывают в настоящее время патогенез заболевания у некоторых больных. Включение в комплексную терапию тканевых препаратов вызывает тенденцию к повышению содержания общего белка в сыворотке крови, количество которого, однако, остается в пределах нормы, повышение содержания альбуминов, нормализацию содержания глобулиновых фракций. Чаще отмечается снижение их до нормы, реже – повышение при исходном их снижении. Отмечается такая же тенденция к нормализации содержания γ -глобулинов. Снижение повышенного уровня фракции γ -глобулинов может быть объяснено проявлением нормализующего влияния тканевых препаратов на аллергический статус. Вместе с тем при лечении тканевыми препаратами чаще наблюдается повышение γ -глобулинов в сыворотке крови до нормального уровня или уровня, превышающего норму, что является проявлением повышения реактивности организма.

Тканевая терапия оказывает благоприятные сдвиги в углеводном обмене. Под влиянием тканевых препаратов отмечается некоторая

тенденция к снижению уровня сахара крови, что можно объяснить как активацией функции поджелудочной железы, усилением ее инкреторной функции, улучшением функции печени, ограничением повышения глюкокортикоидной функции надпочечников, нормализацией функционального состояния гипофиз-адреналовой системы, так и повышением чувствительности тканей к инсулину. После проведения курса терапии тканевыми препаратами у $\frac{1}{3}$ больных удается снизить дозу инсулина, заменить часть инсулина сахароснижающими таблетированными препаратами, а некоторых больных, получавших только пероральное лечение, удается перевести на одну диетотерапию. Улучшение показателей углеводного обмена при одновременном уменьшении доз используемых сахароснижающих средств при лечении тканевыми препаратами наблюдается как в условиях стационара, так и в амбулаторных условиях. Возможность снижения дозы инсулина под влиянием комплексного лечения с включением тканевых препаратов чаще наблюдается у больных со средней тяжестью заболевания, чем при тяжелом его течении.

У ряда больных после проведенного курса лечения тканевыми препаратами удается снизить или полностью снять инсулинорезистентность, главным образом при легкой ее форме (при потребности в инсулине, не превышающей 120 ед.).

Положительной стороной действия препаратов тканевой терапии на углеводный обмен является уменьшение частоты гипогликемических состояний у отдельных больных.

Известно, что при сахарном диабете наблюдаются значительные сдвиги в липидном обмене – увеличивается содержание холестерина, β -липопротеидов в крови, количество триглицеридов и НЭЖК. Все это является одним из важных факторов, предрасполагающих к развитию более выраженного атеросклероза при этом заболевании, а также микроангиопатий. Комплексная терапия оказывает нормализующее влияние на показатели липидного обмена, усиливающееся при включении в нее тканевых препаратов. Это является одним из оснований для рекомендации применения повторных курсов тканевой терапии с целью профилактики и лечения микроангиопатий и атеросклероза, являющегося частым спутником сахарного диабета.

Биогенные стимуляторы не являются ферментами, но они действуют на процессы метаболизма через ферменты. Под влиянием тканевых препаратов осуществляется глубокая перестройка ферментативной системы. Возрастает активность ферментов трансминирования, усиливается действие комплекса дегидрогеназ, повышается активность каталаз крови, активируются ферменты системы цикла трикарбоновых кислот, что оказывает антигипоксический эффект.

Тканевые препараты не оказывают четкого влияния на свертывающую и антисвертывающую системы крови. Отмечается только незначительная тенденция к увеличению протромбина и фибриногена в сыворотке крови, что, по-видимому, связано со стимулирующим их действием на белковообразование. Некоторыми антикоагулянтными свойствами обладает ФиБС, содержащий кумарины. Отсутствие сколько-нибудь значительного влияния тканевых препаратов на свертывающую систему крови, некоторое антикоагулянтное действие ФиБС позволяет проводить лечение тканевыми препаратами, в частности ФиБС, лиц пожилого и старческого возраста, страдающих ишемической болезнью сердца, атеросклерозом сосудов, часто сочетающихся у лиц старших возрастных групп с сахарным диабетом.

Частым осложнением сахарного диабета являются поражения сердца и сосудов. Тканевые препараты благоприятно влияют на функцию сердечно-сосудистой системы – способствуют уменьшению болей в области сердца, одышки, повышению звучности тонов, улучшению биоэлектрических процессов в мышце сердца, по данным электрокардиографии, усилению сократительных свойств миокарда, нормализации тонуса сосудов, о чем можно судить путем изучения динамики показателей таких методов исследования, как тахоэциллография, поликардиография с изучением фазовой структуры систолы левого и правого желудочков сердца, эхокардиография и др.

Положительное влияние тканевые препараты оказывают на течение диабетических макро- и микроангиопатий. Улучшая обменные процессы в организме, тканевые препараты способствуют улучшению течения макроангиопатий, тормозят прогрессирование процесса.

Положительные результаты можно получить от включения тканевых препаратов в комплексную терапию атеросклероза сосудов нижних конечностей. После проведения курса тканевой терапии боли в нижних конечностях уменьшаются или исчезают, улучшаются показатели периферического кровенаполнения, о котором можно судить по улучшению пульсации сосудов нижних конечностей, а также по количественным и качественным реографическим показателям – тенденция к нормализации реографических показателей усиливается и учащается при включении в комплексную терапию тканевых препаратов.

Тканевая терапия все шире применяется для лечения атеросклероза сосудов головного мозга. Известен положительный эффект тканевой терапии при поражениях периферической нервной системы. Диабетическая нейропатия является частым спутником сахарного диабета, что также делает целесообразным применение препаратов тканевой терапии для ее лечения.

Улучшая обменные процессы, нормализуя иммунологическую ре-

активность организма, улучшая ферментативные процессы, тканевые препараты (ФибС и взвесь плаценты) оказывают положительное влияние на течение микроангиопатий.

Тканевые препараты стимулируют функцию почек, что является важным при ее понижении в случаях начальных явлений диабетического гломерулосклероза и хронического пиелонефрита в фазе ремиссии, нередко осложняющих течение диабета.

Курсовое лечение тканевыми препаратами, включенными в комплексную терапию, улучшает функциональную способность печени при ее поражении. Диабетические гепатопатии особенно часты при тяжелом течении диабета в молодом возрасте, что также делает целесообразным применение тканевых препаратов в таких случаях.

Одной из сторон действия тканевых препаратов является улучшение и усиление репаративных процессов, что особенно важно для заживления трофических язв, травматических повреждений у больных сахарным диабетом.

Тканевая терапия занимает все более и более прочное место в гериатрии, в борьбе с преждевременным старением. Тканевые препараты способствуют активизации и нормализации функции у пожилых и старых людей, усиливают и нормализуют сократительную функцию миокарда, функцию печени и почек, нормализуют функцию центральной нервной системы, а также функцию ряда эндокринных желез. Сахарный диабет чаще развивается в пожилом и старческом возрасте, причем с каждым десятилетием процент болеющих увеличивается. Сам сахарный диабет способствует преждевременному старению организма. Это делает также целесообразным применение в комплексном лечении больных сахарным диабетом пожилого и старческого возраста тканевых препаратов.

При сахарном диабете понижается функциональная активность защитных механизмов, снижается неспецифическая реактивность организма, клеточный и гуморальный иммунитет. Показателем уменьшения неспецифической реактивности является снижение фагоцитарной функции лейкоцитов, изменение активности комплемента, увеличение содержания гликогена в лейкоцитах, снижение содержания лизоцима в крови, повышение чувствительности кожи к ультрафиолетовому облучению. Отмечается уменьшение активности В-системы лимфоцитов, ответственных за гуморальные реакции организма, выражающееся в уменьшении содержания иммуноглобулинов, снижение бласттрансформирующей способности Т-лимфоцитов на ФГА и изменение лимфоцитограммы в сторону снижения количества «малых» лимфоцитов. Снижается иммунологическая реактивность в отношении выработки специфических противостафилококковых антител.

Снижением неспецифической иммунологической реактивности

можно объяснить большую частоту и более тяжелое течение многих осложнений у больных сахарным диабетом в виде воспалительных процессов разной локализации и сопутствующих заболеваний инфекционной природы: пиелонефриты, циститы, фурункулез, флегмоны, пародонтоз, бронхиты, острые и хронические пневмонии и др. Так, например, пневмонии у больных сахарным диабетом протекают тяжелее, чаще носят распространенный и затяжной характер, чаще осложняются абсцедированием, труднее поддаются обычному антибактериальному лечению, чем у людей, не страдающих сахарным диабетом. Комплексное лечение с включением тканевых препаратов благоприятно действует на иммунологическую реактивность организма больных сахарным диабетом. Тканевые препараты стимулируют образование гемолизина, антитоксина, выравнивают содержание γ -глобулинов, повышают фагоцитарную функцию лейкоцитов крови, снижают комплементарную активность, усиливают клеточный иммунитет, что выражается в увеличении бласттрансформирующей способности Т-лимфоцитов, в нормализации лимфоцитограммы (увеличение количества «малых» лимфоцитов). Стимулируя В-систему лимфоцитов, они нормализуют содержание иммуноглобулинов, снижают содержание гликогена в нейтрофилах.

Включение тканевых препаратов вызывает понижение чувствительности кожи к ультрафиолетовому облучению, что указывает на выравнивание ответных реакций организма больных сахарным диабетом на внешние воздействия.

Включение в комплексную терапию больных диабетом повторных курсов тканевых препаратов снижает частоту осложнений воспалительного характера разной локализации в 2–3 раза.

Положительная динамика иммунологических показателей под влиянием препаратов тканевой терапии более четко выявляется у больных со средней тяжестью, чем при тяжелом течении диабета, что объясняется более значительным подавлением иммунологической реактивности организма при тяжелом течении заболевания, а отсюда и большими трудностями в активации ее лекарственной терапией.

Тканевые препараты оказывают потенцирующее действие при комбинированном их применении с целым рядом средств специфической терапии и другими препаратами. Так, сочетанное применение тканевых препаратов с витаминами усиливает действие последних. Усиливается действие сахароснижающих средств, что позволяет уменьшить дозу инсулина, заменить часть инсулина сахароснижающими пероральными средствами, уменьшить у некоторых больных их дозировку или перевести на одну диетотерапию.

Экспериментальными и клиническими исследованиями установ-

лено, что предварительное введение тканевых препаратов повышает сопротивляемость организма токсическим дозам лекарственных веществ. Таким образом, тканевые препараты потенцируют действие фармакологических средств, применяемых в терапевтической дозе, в ряде случаев обеспечивают пролонгированный их эффект, снижают их побочное действие.

Следовательно, под влиянием тканевой терапии нормализуются обменные процессы в организме, повышаются его физиологические и компенсаторные функции.

Включение в комплексную терапию больных сахарным диабетом повторных курсов тканевых препаратов улучшает субъективное состояние больных, больные становятся бодрее, активнее, наблюдается более быстрая положительная динамика течения заболевания, различных патологических процессов, являющихся осложнением сахарного диабета. Повторными курсами тканевой терапии удается усилить сопротивляемость и устойчивость организма больных сахарным диабетом к неблагоприятным воздействиям, уменьшить число воспалительных осложнений у больных с их частым повторным возникновением. Регулярно проводимая тканевая терапия позволяет повысить трудоспособность больных, уменьшить число дней нетрудоспособности.

Препараты тканевой терапии и их химический состав

В настоящее время наша фармацевтическая промышленность выпускает 9 тканевых препаратов.

Изучен химический состав многих препаратов тканевой терапии. Это вещества небелковой природы. Они образуются при нарушении обмена веществ, возникшем вследствие переживания тканей при низкой температуре. Основными действующими их составными частями являются органические кислоты, в частности карбоновые, содержащиеся во всех тканевых препаратах. Помимо этого в каждом из них обнаружены вещества, свойственные только этому препарату. Так, препараты, приготовленные из лиманной грязи и торфа, содержат летучие амины, препараты плаценты – производные оксиантрахинона.

Существуют разные виды тканевых препаратов:

1. Препараты животного происхождения (консервированная кожа, экстракт и взвесь плаценты). Очень активным лечением является подсадка консервированных тканей. В настоящее время такое лечение производится в виде подкожных введений взвеси ткани. Широкое применение получило введение взвеси плаценты.

2. Препараты растительного происхождения (алоэ).

3. Препараты, полученные из лиманных грязей (ФиБС, пелоидодистиллят, пелоидин, гумизоль) и торфа (торфот). Образование биогенных стимуляторов в лиманных грязях и торфе, по-видимому, обусловлено вымершей микрофлорой и микрофауной.

Наиболее эффективно комбинированное лечение препаратами двух видов.

При лечении больных сахарным диабетом наиболее изучены препараты ФиБС и взвесь плаценты.

ФиБС – биогенный стимулятор из отгона лиманной грязи. В отгоне лиманной грязи содержатся высшие карбоновые кислоты жирного ряда, фенолкарбоновые кислоты, амины. ФиБС содержит коричную кислоту и кумарины. Это бесцветная жидкость с запахом кумарина. Выпускается в ампулах, содержащих 1 мл препарата.

Взвесь плаценты – тканевой препарат животного происхождения, представляющий из себя взвесь тонко измельченной, консервированной на холоду плаценты человека в изотоническом растворе хлорида натрия. После встряхивания – гомогенная красновато-коричневого цвета взвесь с характерным запахом. В ней содержатся карбоновые кислоты, аминокислоты, витамины группы В (В₁, В₂, В₅, В₆, В₇, В₁₂), D и E, макро- и микроэлементы, а также каротиноиды и производные оксиантрахинона. Выпускается в ампулах, содержащих 2 мл препарата.

Показания и противопоказания к применению фибс и взвеси плаценты у больных сахарным диабетом

Показаниями к проведению курсов лечения этими препаратами являются:

1. Сахарный диабет любой тяжести течения.

Лабильные формы диабета. В ряде случаев использование тканевой терапии может сгладить лабильность в течении заболевания.

3. Инсулинорезистентные формы. В некоторых случаях удается после проведения тканевой терапии несколько уменьшить или ликвидировать инсулинорезистентность, особенно при легких ее формах.

4. При хронически текущих воспалительных процессах в период ремиссии и затухания процесса (хронические пневмонии, пародонтозы, пиелиты и др.).

5. Для профилактики воспалительных процессов у лиц с частым их возникновением (при неоднократных фурункулезах, повторных пневмониях и пр.).

6. Лицам пожилого и старческого возраста. Тканевые препараты используются и как гериатрические средства.

7. Для лечения микроангиопатий.

8. Для лечения и профилактики эндартериита и атеросклероза сосудов нижних конечностей.

9. Для лечения диабетических нейропатий.

10. Для лечения диабетических гепато- и нефропатий без значительного нарушения функций этих органов.

ФиБС и взвесь плаценты оказывают однотипное действие. Однако более четкое нормализующее влияние на углеводный обмен, большая частота и выраженность снижения гипергликемии и глюкозурии, более выраженное потенцирование действия инсулина и других сахароснижающих препаратов, большее уменьшение количества больных с исчезновением или снижением инсулинорезистентности наблюдается при включении в комплексное лечение ФиБС в сочетании со взвесью плаценты. Сочетанное применение ФиБС со взвесью плаценты позволяет улучшить в большей мере неспецифическую иммунологическую реактивность, нормализовать ряд иммунологических показателей.

Таким образом, комбинация этих двух тканевых препаратов обладает большим нормализующим эффектом и более существенно повышает активность защитных систем организма.

Все это говорит о целесообразности периодического проведения сочетанной терапии ФиБС со взвесью плаценты.

Сочетанное применение терапии ФиБС со взвесью плаценты особенно показано больным с трудно и медленно поддающимися коррекции расстройствами углеводного обмена и со значительным угнетением иммунологической реактивности, приводящей к частым повторным осложнениям воспалительного порядка или при переходе их в хроническую форму течения.

Тканевая терапия почти не дает побочных, нежелательных эффектов. Препараты не токсичны, практически не вызывают явлений аллергии организма и анафилактических явлений. Они не обладают кумулятивными свойствами. К ним не возникает привыкания.

Противопоказаниями к введению тканевых препаратов являются острые инфекционные заболевания, острый период воспалительных процессов, тяжелые поражения печени и почек с нарушением функции этих органов, тяжелая сердечно-сосудистая недостаточность, высокая гипертония, острые желудочно-кишечные расстройства, опухолевый процесс, активные формы туберкулеза, беременность.

Методика лечения больных сахарным диабетом ФиБС и взвесью плаценты

Лечение тканевыми препаратами не является самостоятельным видом лечения больных сахарным диабетом. Тканевая терапия должна включаться в обычную комплексную терапию, усиливая или улучшая ее эффективность.

Тканевая терапия больных сахарным диабетом может проводиться в условиях стационара, в амбулаторных условиях и в условиях санаторно-курортного лечения.

Курс лечения ФиБС производится ежедневными подкожными введениями 1 мл препарата на протяжении 30 дней.

Взвесь плаценты вводится по 2 мл подкожно в подлопаточную область. Введение ее вызывает чувство боли в месте инъекции. Для уменьшения болезненности предварительно вводят 0,5 мл 0,5% раствора новокаина. Перед введением необходимо хорошо встряхнуть содержимое ампулы, чтобы получить равномерную взвесь плаценты. Препарат вводится 1 раз в 7-10 дней. Курс лечения состоит из 3-4 инъекций.

Очень эффективно проведение сочетанных курсов терапии ФиБС и взвеси плаценты. На фоне месячного ежедневного введения ФиБС делают 3-4 инъекции взвеси плаценты.

Положительное влияние тканевых препаратов зависит от частоты проводимых в течение года курсов лечения. Наилучший эффект в смысле частоты и степени улучшения отмечается при проведении трех месячных курсов лечения в год с равными трехмесячными интервалами между ними.

Повторные курсы повышают и закрепляют эффективность предыдущих курсов тканевой терапии.

Подкожное введение медленно всасывающейся взвеси плаценты должно проводиться с особенно тщательным соблюдением условий стерильности с последующим наблюдением за местом введения препарата для того, чтобы избежать или во-время обнаружить образование на месте введения препарата инфильтрата. Поэтому больным сахарным диабетом, у которых наблюдается большая склонность к возникновению инфильтратов и нагноений, лечение взвесью плаценты лучше проводить в условиях стационара, а амбулаторно ограничиться проведением курсов лечения ФиБС. Однако при соблюдении всех условий стерильности и наблюдения за больным терапия взвесью плаценты может проводиться и в амбулаторных условиях.

Комплексная терапия больных сахарным диабетом

Тканевая терапия должна проводиться на фоне обычного комплексного лечения больных.

Основным условием успешного лечения больных сахарным диабетом является оптимальная компенсация обменных процессов, что достигается использованием только комплексной терапии при этом заболевании.

Для большинства больных необходимо добиваться полной нормализации углеводного обмена, предусматривающей достижения нормогликемии натощак, физиологических колебаний уровня сахара крови в течение суток и аглюкозурии. Лишь для некоторых групп больных допускается повышение суточной гликемии до 180–200 мг% (9,9–11,1 ммоль/л по Хагердону-Иенсену) и глюकोзурии до 1% (10 г/л). К их числу можно отнести лиц с выраженным атеросклерозом коронарных и мозговых сосудов и склонностью к ангиоспазмам, а также перенесших сосудистые катастрофы, больных с пролиферативной ретинопатией, лиц, не чувствующих приближения признаков гипогликемии, при лабильном течении заболевания.

Обязательными составными частями терапии больных сахарным диабетом являются диетотерапия, применение по показаниям сахароснижающих пероральных средств и инсулина, адекватно подобранные режимы мышечной деятельности, труда и отдыха.

Очень важным условием эффективного лечения является сбалансированное питание и нормализация массы больного, в связи с чем диета должна быть индивидуализированной.

Необходимо соблюдать основные принципы диетотерапии, важнейшим из которых является физиологичность питания, предусматривающая соответствие калоража выполнению труда, полу, возрасту, росту и массе больного. Так, для лиц, не занимающихся физическим трудом, суточный калораж высчитывается из расчета 30–35 ккал (126–147 кДж) на килограмм нормальной массы тела; выполняющих легкий механизированный труд – 35–40 ккал (147–168 кДж). Лицам, выполняющим труд средней тяжести, частично механизированный или механизированный труд, связанный со значительным физическим напряжением, назначают 40–50 ккал (168–189 кДж) на килограмм массы тела, а при тяжелом механизированном физическом труде – свыше 45–50 ккал (189–210 кДж). Больные диабетом тяжелым физическим трудом заниматься не должны.

Полноценное питание обеспечивается соответствующим соотношением белков, жиров и углеводов в суточном рационе больного. Содержание белков должно составлять 1,0–2,0 г на 1 кг нормальной

массы больного, жиров – 0,75–1,5 г, углеводов – примерно 3,0–4,0 г, что обеспечивает нормальное использование жиров. Это означает, что около 20% калоража восполняется за счет белков, 30% – за счет жиров и 50% обеспечивается поступлением углеводов.

При любой степени тяжести сахарного диабета следует исключить использование пищевых продуктов, содержащих легкоусвояемые углеводы (сахар, кондитерские изделия и др.). Из продуктов, богатых углеводами, таких как крупы, следует рекомендовать гречневую, овсяную, геркулес, содержащие липотропные вещества. Хлеб желательнее применять темных сортов (если позволяет состояние желудочно-кишечного тракта), так как они содержат витамины, в частности группы В, а также хлеб с повышенным содержанием белков и витаминов. Следует ограничить употребление картофеля. При использовании в рационе фруктов также должно учитываться содержание в них глюкозы и фруктозы; это относится также и к некоторым овощам, в частности моркови и свекле. В ряде случаев предлагается использование кондитерских изделий на ксилите.

Количество продуктов, содержащих значительное количество углеводов, являющихся основным энергетическим «поставщиком», определяется врачом в каждом конкретном случае индивидуально.

Следует избегать в диете применение жиров животного происхождения, в частности, сала, жирных сортов мяса и рыбы. Целесообразно использовать жиры растительного происхождения (подсолнечное, кукурузное, оливковое, хлопковое масла), потому что метаболизм их в печени осуществляется легче, что не провоцирует развитие кетоацидоза, а связывая холестерин в крови, они способствуют выведению его с желчью, тем самым оказывая гипохолестеринемическое и антисклеротическое действие. Поэтому лицам, страдающим сахарным диабетом, особенно в возрасте старше 30 лет, рекомендуется около 2/3 из общего количества использовать жиры растительного происхождения.

Дефицит витаминов, который наблюдается у больных диабетом, восполняется применением в рационе овощей (до 800 г в сутки) и фруктов (до 400 г) или заменой их эквивалентным количеством соков.

Необходимо и правильное распределение продуктов, особенно содержащих углеводы, в течение дня. Рекомендуется 5–6-разовое питание. Это позволяет избежать перенапряжения и истощения инсулярного аппарата при сохранившейся, но ослабленной его функции и предупредить резкие колебания суточной гликемии и возникновение гипогликемий у лиц, получающих медикаментозное противодиабетическое лечение.

Распределение калоража и углеводов в течение дня должно быть следующим: 30–35% на 1-й и 2-й завтрак, 45–50% – на обед и около

20% на протяжении вечера. Распределение углеводов необходимо проводить в соответствии с видом вводимого инсулина.

Важным является и сохранение нормальной массы. Лицам с ожирением и диабетом калораж должен быть снижен до 1500–1700 ккал. Порой одно снижение массы может значительно улучшить течение сахарного диабета. Лицам с избыточной массой целесообразно проведение разгрузочных дней: яблочных, творожных, кефирно-творожных, кефирных, овощных, мясо-овощных с распределением продуктов на 6 приемов. Женщины и лица старших возрастных групп должны получать на 200–300 ккал меньше, чем мужчины и лица молодого возраста. В любом случае уменьшение калоража не должно отражаться на содержании белков в пище, так как уменьшение их поступления сказывается на азотистом балансе организма.

Необходимо помнить, что несоблюдение рекомендованной диеты и режима питания является одним из основных факторов, приводящих к декомпенсации и прогрессированию заболевания. Для выполнения этих требований следует постоянно проводить соответствующую разъяснительную работу и осуществлять врачебный контроль за их соблюдением.

Особенно тщательно необходимо следить за соблюдением диеты при лечении больных тканевыми препаратами, так как препараты этого вида, поднимая общий тонус организма, способствуют повышению аппетита, что может затруднить соблюдение больными рекомендаций диетотерапии.

Больные в период проведения лечения тканевыми препаратами должны получать по показаниям медикаментозное лечение сахароснижающими препаратами: инсулином, пероральными средствами (сульфаниламидами, бигуанидами) с учетом степени тяжести и формы течения заболевания, возраста, наличия осложнений, показаний и противопоказаний к назначению тех или иных препаратов, чувствительности больных к ним.

К началу лечения тканевыми препаратами больной должен находиться на подобранном для него виде лечения сахароснижающими средствами. Желательно проведение комбинированного лечения разными сахароснижающими препаратами, в частности, включений в терапию бигуанидов, снижающих аппетит больного. Этим можно добиться выравнивания аппетита, улучшающегося при применении тканевых препаратов.

В процессе лечения тканевыми препаратами желателен более частый контроль за гликемией и глюкозурией, так как тканевая терапия повышает чувствительность больного к сахароснижающим средствам, что может потребовать внесения корректив в проводимую ими терапию.

Как указывалось выше, после курса тканевой терапии у некоторых больных удастся снизить дозу инсулина, уменьшить или ликвидировать инсулинорезистентность, перевести на комбинированное лечение инсулином и таблетированными сахароснижающими препаратами, а у некоторых больных, лечившихся только пероральными сахароснижающими средствами, уменьшить количество применяемых таблеток или даже перевести на одну диетотерапию.

Следует помнить, что компенсация сахарного диабета – это не только нормализация углеводного обмена. Поэтому в комплексную терапию включают препараты, способствующие нормализации других видов обмена веществ, нарушенных у больных диабетом.

С этой целью следует использовать витаминотерапию (витамины группы В, аскорбиновая кислота, витамин Е, по показаниям – рутин, никотиновая кислота, поливитамины). Многоплановое положительное действие витаминов на обменные процессы позволяет широко их применять при данном заболевании, так же как АТФ и кокарбоксылазу.

С целью нормализации липидного обмена повторными курсами проводится терапия антиатерогенными средствами. Следует назначать липотропные вещества (метионин, липоевая кислота, липамид), препараты, обладающие гипохолестеринемическим действием, с различным механизмом их влияния на обмен липидов (диоспонин, β -ситостерин, холестирамин, цетамифен, линетол, арахиден, атероид, конлитол, линиксии, мисклерон и др.); женские половые гормоны.

Нормализация белкового обмена достигается применением анаболических стероидов (метандростенолона, метиландростендиола, нероболила, ретаболила, мужских половых гормонов), по показаниям назначаются кровезаменители (альбумин, плазма и др.).

Коррекция обмена электролитов осуществляется назначением хлорида или ацетата калия, оротата калия, панангина.

В комплексном лечении больных при необходимости следует использовать антикоагулянты прямого и непрямого действия, α -адренолитики, ганглиоблокаторы, периферические спазмолитики. С целью улучшения микроциркуляции, нормализации реологических свойств крови, предотвращения тканевой гипоксии назначают ангиопротекторы (продектин, дицинон, добесилат кальция – доксиум), низкомолекулярные декстраны, антигистаминные средства, солкосерил, компламин, хорошо себя зарекомендовавший курантил.

В комплексную терапию при сахарном диабете необходимо включать также разнообразные физиотерапевтические методы лечения, ЛФК.

Проведение комбинированного лечения больных сахарным диабетом тканевыми препаратами и средствами метаболической терапии целесообразно по многим соображениям:

1. Комбинированное лечение тканевыми препаратами и средствами метаболической терапии позволяет осуществлять разнонаправленное положительное воздействие на разные стороны нарушенного обмена веществ и других процессов в организме больного диабетом.

2. Средства тканевой терапии потенцируют действие витаминов и некоторых других средств метаболической терапии.

3. Терапия тканевыми препаратами улучшает переносимость организмом больного других препаратов, в том числе и средств метаболической терапии.

Применение тканевых препаратов в комплексном лечении диабетических ретинопатий

Наиболее грозным проявлением диабетической микроангиопатии является микроангиопатия сосудов глазного дна – диабетическая ретинопатия. По данным статистики, частота диабетической ретинопатии среди болеющих диабетом колеблется в пределах 25–90%. Трагизм больного сахарным диабетом с поражением сосудов сетчатки состоит в том, что нередко, будучи по общему состоянию вполне работоспособным, он становится глубоким инвалидом вследствие слепоты. Значительную роль в возникновении диабетической ретинопатии играет длительность заболевания диабетом. Принято считать, что эта патология глаза развивается, как правило, у болеющих сахарным диабетом не менее 8–10 лет, особенно при отсутствии нормализации нарушенных процессов метаболизма. Вместе с тем наблюдения показывают, что диабетическая ретинопатия может возникать даже при легком течении заболевания.

Поражение сосудов глазного дна при сахарном диабете, как правило, сочетается с локализацией сосудистых изменений в других органах (мозг, почки, сердце, печень, нижние конечности). Поэтому исключительная возможность наблюдать состояние сосудов сетчатки при жизни больного позволяет косвенно судить о состоянии микроциркуляторного сосудистого русла в организме вообще и, что очень важно, выявлять самые ранние, доклинические изменения сосудов – когда активное, квалифицированное и сочетанное вмешательство эндокринолога и окулиста может оказаться наиболее эффективным в лечении и даже предупреждении сосудистых изменений не только в глазу, но и в организме в целом. Отсюда вытекает важность исследования органа зрения, в частности, осмотра глазного дна у больных сахарным диабетом. Учитывая, что жалобы больного на снижение зрения возникают при довольно выраженных, уже необратимых изме-

нениях сетчатки, такие жалобы не могут служить ориентиром для направления больного к окулисту. Для обследования органа зрения с целью выявления самых начальных изменений необходимо направлять к окулисту всех больных сахарным диабетом, состоящих на диспансерном учете у эндокринолога. При наличии изменений глазного дна больной берется на диспансерный учет окулистом, который назначает соответствующее лечение. При отсутствии диабетической ретинопатии и других изменений глаза, обусловленных диабетом, необходимо проводить повторные осмотры у окулиста не реже, чем раз в год. При офтальмологическом исследовании следует помнить, что диабетическая ретинопатия проявляется не всегда одинаково. Различают две ее формы: простую и пролиферирующую. Обеим формам диабетической ретинопатии предшествует поражение сосудов глазного дна (ангиопатия), выражающееся в изменении калибра вен, их «переполнении», в изменении капилляров с возникновением микроаневризм, имеющих вид мелких красных точек, локализующихся в заднем полюсе глаза, вокруг желтого пятна (парамакулярно). Острота зрения при этом не страдает, и жалоб больной не предъявляет.

Дальнейшее течение процесса может развиваться по-разному. При простой форме диабетической ретинопатии парамакулярно появляются мелкие желтовато-белые очажки с четкими границами. Количество их постепенно увеличивается, сливаясь, они образуют крупные очаги, располагающиеся в виде кольца вокруг желтого пятна (твердые эксудаты).

Острота зрения даже при столь выраженных изменениях может оставаться достаточно высокой, сохраняется возможность читать, поэтому субъективные жалобы часто отсутствуют. Только при дальнейшем распространении изменений на область желтого пятна зрение резко ухудшается, больной теряет возможность читать, в центральной части поля зрения появляются скотомы (выпадения). Это уже выраженная или далеко зашедшая стадия заболевания.

При этой (простой) форме диабетической ретинопатии процесс развивается относительно медленно, месяцами, иногда годами. Даже при самых грубых изменениях глазного дна нередко сохраняется небольшое периферическое зрение, что позволяет такому больному самостоятельно (без посторонней помощи) ходить.

При пролиферативной форме диабетической ретинопатии процесс развивается довольно быстро и выражается в появлении патологических новообразованных мелких беспорядочно переплетающихся сосудов, либо соединительнотканых пленок, сначала небольших, нежных, почти прозрачных. Чаше развитие новообразованных сосудов сочетается с появлением таких мембран.

Изменения эти вначале ограниченные, локализируются, как пра-

вило, на диске зрительного нерва, не вызывая субъективных жалоб и не влияя на остроту зрения. В последующем такие изменения распространяются по плоскости сетчатки. Новообразованные сосуды часто разрушаются, возникают кровоизлияния в сетчатку, стекловидное тело, что резко и быстро снижает остроту зрения. Мембраны оплотневают, теряют свою прозрачность, срастаются, вовлекая при этом в процесс ткань сетчатки и вызывая ее натяжение – отслойку (тракционную) на том или ином протяжении. Чем более такие изменения приближаются к области желтого пятна, тем более выражено снижение зрения. Пролиферативный процесс, как мы уже отмечали, течет быстро, зрение теряется резко и полностью, то ли вследствие массивных кровоизлияний в глаз, то ли в связи с натяжением и отслойкой сетчатки.

Форма течения диабетической ретинопатии зависит от ряда факторов: возраста больного, длительности и тяжести течения диабета, возраста, в котором возникло заболевание диабетом.

У людей зрелого возраста диабетическая ретинопатия протекает по типу простой. У молодых больных диабетом значительно чаще наблюдается ретинопатия пролиферативная. Нередко на простую диабетическую ретинопатию наслаиваются пролиферативные изменения. Это наблюдается у больных диабетом 60 лет и старше. Кроме того, простая диабетическая ретинопатия может сочетаться с изменениями глазного дна атеросклеротического, гипертонического, почечного характера.

Для лечения диабетической ретинопатии, как и для лечения микроангиопатии другой локализации, применяют комплексную терапию. Такое лечение включает препараты, ускоряющие окислительно-восстановительные процессы в тканях, улучшающие белковый, липидный обмен, ангиопротекторы, витамины.

Учитывая изложенное, на курс лечения больного диабетической ретинопатией назначают:

АТФ внутримышечно по 1 мл ежедневно № 30, кокарбоксилазу по 100 мг ежедневно № 30, ретаболил по 1 мл внутримышечно раз в две недели № 3–4 (либо метандростенолон 2 раза в день по 1 таб. в течение 4–6 недель), мисклерон по 1 капс. 3 раза в день в течение месяца (либо липоевая кислота, липамид, диоспонин и др.), продектин по 1 таб.

3 раза в день в течение полугода, компламин по 1 таб. 3 раза в день в течение 8 недель, поливитамины – ундевит (декамевит) в течение 4 недель.

Следует заметить, что лечение микроангиопатии сетчатки глаза имеет особенности. Помимо вышеуказанного лечения при этом назначают ряд средств, показанием для применения которых является

характер изменений глазного дна. К ним относится общестимулирующее лечение при простой диабетической и диабетосклеротической ретинопатии; препараты, способствующие рассасыванию кровоизлияний и предупреждающие рецидивы геморрагий при пролиферирующей форме заболевания.

Поэтому при простой диабетической и диабетосклеротической ретинопатии следует дополнять внутримышечные инъекции сыворотки «Ф» по 2,0 мл через день № 15–20, лидазы по 1 мл (64 ед) через день № 10–15. При крупных ретинальных, проретинальных геморрагиях и кровоизлияниях в стекловидное тело назначают инъекции плазмы однокрупной консервированной крови по 15 мл в количестве 3–5 инъекций с интервалами в 1–3 дня в зависимости от самочувствия больного, дицинон внутрь по 1 таб. 3 раза в день, либо в виде внутримышечных инъекций. Местно, под конъюнктиву нижнего свода глаза, необходимо добавлять инъекции гепарина 3000 ед с фибринолизинем 0,3 мл через день, количество инъекций зависит от динамики изменений глазного дна: при ухудшении состояния инъекции отменяются, при улучшении – продолжают до 10. Для лечения начальных форм диабетических ретинопатий и их осложнений применяют также лазеры, ультразвук, физиотерапевтические методы.

При любой форме диабетической ретинопатии и даже при ангиопатии в курс лечения следует включать тканевую терапию по В. П. Филатову. Из тканевых препаратов предпочтительно назначать ФиБС, обладающий, помимо общестимулирующего действия, мягко выраженным антикоагулянтным свойством, в сочетании со взвесью плаценты как препаратом, положительно зарекомендовавшим себя при ряде соматических заболеваний (бронхиальная астма, псориаз, трофические язвы и др.).

ФиБС назначают по 1,0 мл ежедневно подкожно № 30 на курс; иногда при преретинальных геморрагиях инъекции этого препарата производят два раза в день по 1,0 мл.

Взвесь плаценты вводят по 2,0 мл под кожу спины, на курс 3 инъекции с интервалами 7–10 дней.

Все больные диабетической и ретинопатией должны находиться на диспансерном учете и получать повторные курсы комплексного лечения с интервалами 3–4 месяца.

Опыт по диспансеризации и лечению больных с диабетическими ретинопатиями, накопленный в НИИ глазных болезней и тканевой терапии им. В. П. Филатова, показал, что при включении в комплекс лечения тканевой терапии наблюдается более высокий процент улучшения (по повышению остроты зрения), быстрее рассасываются ретинальные и преретинальные геморрагии, экссудаты на глазном дне.

Длительное наблюдение за такими больными показывает,

что в группе больных, получавших в комплексном лечении и тканевые препараты, заметно чаще отмечена стабилизация процесса, реже наблюдалось ухудшение, в том числе и полная слепота.

В процессе лечения при назначении тканевой терапии на фоне проводимого противодиабетического лечения больные отмечают улучшение общего состояния, повышение работоспособности, чувство бодрости, снижение жажды и др.

Лечение больного диабетической ретинопатией и с другими изменениями органа зрения, обусловленными сахарным диабетом, должно проводиться при тесном контакте эндокринолога и окулиста. Последний, наблюдая состояние глазного дна, обеспечивает эндокринолога необходимой информацией относительно появления микроангиопатий, назначения тех или иных препаратов для их лечения, а по динамике картины глазного дна – данными, позволяющими судить о прогнозе течения сахарного диабета.

Имея возможность наблюдать доклинические изменения сосудов, окулист может своевременно ориентировать эндокринолога на необходимость коррекции метаболических процессов с целью предупреждения необратимых органических изменений в тканях.

**Министерство здравоохранения УССР
Украинский научно-исследовательский
экспериментальный институт глазных болезней
и тканевой терапии
им. академика В.П. Филатова**

**ПРИМЕНЕНИЕ ТКАНЕВОЙ ТЕРАПИИ
ПРИ ГЛАЗНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ**

**Инструктивно-методические материалы в помощь
практическому врачу-окулисту**

**Составлено профессором С. Р. МУЧНИКОМ
и канд. мед. наук Л. Т. КАШИНЦЕВОЙ**

Одесса 1962

Утверждено Ученым советом МЗ УССР 12 января 1962 г.

Применение тканевой терапии при глазных заболеваниях

Метод тканевой терапии, предложенный академиком В. П. Филатовым в 1933 году, к настоящему времени прочно вошел в практику лечебной медицины и широко применяется в нашей стране и за рубежом при лечении многих заболеваний различного характера. Его успешно применяют и в ветеринарии.

Основой для развития этого метода послужили данные изучения биологических процессов, возникающих и развивающихся в изолированных животных и растительных тканях в процессе их переживания в неблагоприятных условиях (например, при пониженной температуре).

Наблюдения выявили, что в тканях, отделенных от организма, в течение известного времени продолжают процессы жизнедеятельности. В таких тканях, как и в целых организмах, поставленных в условия неблагоприятного существования, в процессе адаптации к этим условиям образуются и накапливаются вещества, обладающие высокой биологической активностью. Эти вещества были названы акад. В. П. Филатовым по их происхождению биогенными стимуляторами.

Значительная часть этих веществ относится к органическим кислотам (щавелевая, молочная, яблочная, винная) и некоторым аминокислотам.

Биогенные стимуляторы обладают выраженными лечебными свойствами. Будучи введенными в больной организм, они повышают его иммунологическую реактивность и регенерационные свойства способствуя этим выздоровлению.

Тканевая терапия является неспецифическим методом лечения. Активируя защитные функции организма и нормализуя обменные процессы, она оказывает благоприятное влияние на его общее состояние.

Тканевые препараты по методу В. П. Филатова готовятся из тканей животного и растительного происхождения, консервируемых при пониженной температуре (+2–4°) в течение 6–7 дней.

Биологически активные вещества тканевых препаратов, как показали лабораторные и клинические исследования, термостабильны, поэтому тканевые препараты могут подвергаться стерилизации.

Несмотря на широкое распространение метода тканевой терапии и его большую популярность среди врачей и больных, до настоящего времени нет еще строго выработанной методики применения тканевых препаратов при тех или иных патологических процессах.

В связи с этим часто приходится сталкиваться со случаями, когда при одном и том же патологическом процессе различные авторы назначают неодинаковые дозы тканевых препаратов, произвольно варьируя длительность и количество курсов лечения.

Отсутствие единой методики тканевой терапии и строго разработанных показаний к применению тканевых препаратов снижают эффективность этого вида лечения.

Между тем накопленный более чем за 25-летний период клинический опыт тканевой терапии позволяет уже и в настоящее время прийти к некоторым обобщающим выводам и предложить наиболее рациональные схемы применения тканевых препаратов при отдельных заболеваниях.

В настоящем письме приведена методика применения тканевой терапии при ряде тяжелых болезней глаза. При его составлении был использован обширный опыт клинических отделений и лабораторий Института глазных заболеваний и тканевой терапии им. акад. В. П. Филатова, а также опыт других офтальмологических учреждений в области лечения тканевыми препаратами.

Как и при применении любого другого лекарственного вещества, при назначении тканевых препаратов необходимо учитывать общее состояние организма, его реактивность, характер, длительность и тяжесть заболевания, возраст больного и др.

Эти моменты должны лечь в основу выработки рациональной схемы лечения в каждом отдельном случае. От этого будут зависеть выбор тканевого препарата и его дозировка, длительность курса лечения, необходимость проведения повторных курсов.

Только путем такого индивидуального подхода к больному можно добиться высокой эффективности тканевой терапии.

Виды тканевых препаратов и методы их применения

Фармакологическим Комитетом СССР утверждены следующие тканевые препараты:

- 1) экстракт алоэ для инъекций;
- 2) экстракт алоэ для внутреннего применения;
- 3) экстракт плаценты;
- 4) ФиБС (синтетический препарат, составленный из биогенных стимуляторов);
- 5) пелоидодистиллят;
- 6) отгон торфа (торфот);

Тканевые препараты могут применяться:

- а) в виде инъекций под кожу экстрактов и отгонов из консервированных тканей;
- б) в виде инъекций экстрактов и отгонов под конъюнктиву глазного яблока;

в) в виде имплантаций под кожу и под конъюнктиву глазного яблока консервированных, стерилизованных в автоклаве тканей;

г) путем внутреннего применения;

д) введением в организм методом ионофореза.

Перечисленные выше экстракты и отгоны изготавливаются фармацевтической промышленностью Советского Союза.

Инъекции этих препаратов производятся с помощью обычных шприцев.

Консервированные ткани для имплантации (плацента, кожа) готовятся непосредственно в лечебных учреждениях.

Методика их приготовления сводится к следующему.

Плаценту получают в родильных домах от здоровых рожениц в ближайший час после родов. Ее ополаскивают сначала дистиллированной или кипяченой водой (4–5 раз) для освобождения ткани от крови и слизи, а затем один раз – в растворе бриллиантовой зелени в разведении 1:300. Очищенная таким образом плацента сохраняется в течение 6–7 дней в условиях пониженной температуры (+2–4° С).

Кожу животных получают на бойне тотчас же после убоя. Используется кожа мошонки, либо внутренней поверхности бедер. В этих областях она тоньше, чем в других участках тела. Ткань доставляется в лечебное учреждение в переносном ледничке. Здесь ее освобождают от подкожной клетчатки и шерсти, обрабатывают раствором бриллиантовой зелени и помещают в рефрижератор на 6–7 дней для консервации.

Имплантацию консервированной ткани можно производить либо при помощи специально сконструированного винтового шприца типа ФЗС, либо хирургическим путем.

Перейдем к описанию методики тканевой терапии при глазных заболеваниях.

Тканевая терапия глазных заболеваний

I. Заболевания переднего отдела глаза

1. Блефариты. Среди этиологических моментов, способствующих возникновению блефарита, одним из важнейших является общее ослабление организма, сопровождающееся понижением его реактивности и устойчивости к различным патогенным агентам. В связи с этим при блефаритах, особенно при чешуйчатом и язвенном, наряду с местным лечением, как правило, применяются и методы общего воздействия на организм.

Тканевая терапия при этих заболеваниях показана как эффективный метод улучшения трофических функций организма и повышения его регенераторных свойств.

Из тканевых препаратов при блефаритах могут применяться экстракты из консервированных листьев алоэ и консервированной плацентарной ткани. Эти препараты применяются в виде инъекций под кожу. Взрослым назначают по 1,0 мл на каждую инъекцию, детям до 10 лет – по 0,5 мл. Инъекции производятся ежедневно в течение месяца – всего 25–30 инъекций.

При упорных запущенных блефаритах для получения стойкого терапевтического эффекта одного курса лечения бывает иногда недостаточно. В таких случаях необходимо провести второй, а иногда и третий курс лечения с перерывами между курсами в 1½–2 месяца. При этом количество инъекций можно довести до 45 на курс. Целесообразно также в течение повторного курса инъекций провести 1–2 имплантации консервированной ткани плаценты. Доза имплантируемой ткани для взрослого – 3,0 г, для детей до 10 лет – 1,5 г.

Клинические наблюдения свидетельствуют о том, что тканевые препараты в сочетании с местным лечением сокращают длительность патологического процесса и дают более стойкие терапевтические результаты.

2. Кератиты. При воспалениях роговой оболочки тканевая терапия, в зависимости от этиологии процесса, может применяться либо в сочетании со специфическими средствами (при туберкулезном, люэтическом, гнойном кератитах), кортизонотерапией (при розацеа кератите), витаминотерапией (при герпетическом кератите), либо в виде самостоятельного метода лечения (при легкой форме герпетического кератита, *keratitis filiformis* и др).

Повышая общую сопротивляемость организма и усиливая лечебную эффективность специфических средств, тканевая терапия может значительно облегчить течение воспаления, сокращает сроки заболевания и благоприятно влияет на исход патологического процесса.

Из тканевых препаратов при воспалениях роговой оболочки применяются: экстракт алоэ, ФиБС и пелоидодистиллят.

В острой стадии воспаления целесообразно начинать применение этих препаратов с дозы в 0,5 мл, повышая ее постепенно до 1,0 мл на инъекцию. Инъекции тканевых препаратов делаются ежедневно в течение месяца. В тяжелых случаях к курсу инъекций можно добавить 1–2 имплантации консервированной ткани по 1,5–3,0 г на одну имплантацию.

При розацеа-кератите из указанных препаратов следует отдать предпочтение пелоидодистилляту, при туберкулезном – препарату ФиБС. Имплантации при этих двух видах кератитов на первый курс лечения не рекомендуются.

Количество курсов лечения при воспалениях роговицы зависит от тяжести и длительности патологического процесса. При таких длительно протекающих и склонных к частым рецидивам кератитах,

как герпетический и розацеа-кератит, следует провести не менее 4 курсов лечения с перерывами в 1½ месяца.

Хороший эффект при воспалениях роговицы оказывают имплантации плацентарной ткани под конъюнктиву глазного яблока. Имплантируют обычно не более 0,5 г. Подконъюнктивальные имплантации можно производить либо через разрез в конъюнктиве, либо при помощи винтового шприца небольших размеров. Имплантация производится в верхненаружном квадранте глазного яблока после предварительной анестезии оперируемого участка 1 % раствором новокаина.

Опыт показывает, что при длительно протекающих, упорных кератитах, когда подкожное применение тканевых препаратов не дает удовлетворительных результатов, субконъюнктивальные имплантации могут оказаться более эффективными. Такие имплантации можно производить 1 раз в месяц и в случае необходимости повторить 2–3 раза.

При различных видах герпетического кератита, *keratitis filliformis* и при скрофулезном кератите тканевая терапия, как показывают клинические наблюдения, дает благоприятные результаты даже в таких случаях, когда другие методы лечения оказываются малоэффективными.

Особо следует остановиться на применении тканевых препаратов при туберкулезно-аллергическом кератите у детей.

Поражение глаз при этом виде воспаления роговицы является выражением специфических нарушений общего состояния организма. В связи с этим терапевтические методы, направленные на повышение иммунологических свойств больного, нормализацию его обменных функций и на десенсибилизацию организма, приобретают большое значение. Тканевые препараты отвечают этим требованиям. Применяемые самостоятельно либо в сочетании с другими методами лечения и общеукрепляющей терапией, они способствуют быстрой ликвидации воспалительного процесса, рассасыванию инфильтратов и значительному уменьшению рецидивов заболевания.

Препараты консервированных тканей при скрофулезе глаз у детей применяются либо в виде подкожных инъекций, либо путем внутреннего применения. Рекомендуются: экстракт из консервированных листьев алоэ и ФиБС. Детям подкожные инъекции этих препаратов производятся в дозе 0,2–0,3 мл ежедневно. На курс до 30 инъекций. В течение года можно провести 3–4 курса лечения с 2–3-месячными перерывами между отдельными курсами.

Для внутреннего употребления применяется экстракт алоэ, который назначается 3 раза в день за полчаса до еды в следующих дозах: детям в возрасте от 1 месяца до 1 года – по 5 капель, от 1 года

до 5 лет – по 5–10 капель, от 5 лет до 15 лет – по 0,5 чайной ложки; взрослым экстракт алоэ назначается по 1 столовой ложке.

Применение тканевых препаратов эффективно и при последствиях воспалений роговой оболочки – при помутнениях роговицы, бельмах. Степень эффективности лечения в этих случаях зависит от давности перенесенного воспаления и от интенсивности помутнения роговичной ткани.

Хорошо поддаются рассасыванию свежие, негрубые, поверхностно расположенные помутнения. Лечение должно проводиться длительно, в виде нескольких повторных курсов. Из тканевых препаратов при этом можно применять экстракт алоэ, экстракт плаценты, отгон торфа, ФиБС. Эти препараты могут назначаться либо в виде подкожных инъекций по 1,0 мл ежедневно – не менее 45 инъекций на курс, либо в виде ионофореза. Отгон торфа можно применять путем ежедневных подкожных инъекций в сочетании с инъекциями под конъюнктиву глазного яблока. Последние производятся по 0,2 мл через день – на курс 10–15 инъекций.

Для достижения терапевтического эффекта следует провести не менее 4 курсов лечения с 1½-2-месячными перерывами.

3. Трахома. Тканевая терапия при трахоме должна сочетаться с выдавливаниями трахоматозных зерен и медикаментозным лечением. Такое комбинированное лечение оказывает терапевтический эффект при упорных случаях трахомы, когда обычно применяемые медикаментозные средства не дают успеха. Тканевая терапия при этом заболевании способствует уменьшению инфильтратов в конъюнктиве, уплощению и рассасыванию фолликулов, сокращает длительность заболевания, избавляет больных от рецидивов.

Тканевые препараты оказывают выраженный эффект при лечении трахоматозного паннуса. Особенно показано применение их при упорных не поддающихся никаким терапевтическим воздействиям случаях этого поражения роговицы.

Под влиянием тканевого лечения трахоматозного паннуса исчезают боли в глазах, светобоязнь, слезотечение, уменьшается инфильтрация конъюнктивы и век, уменьшается количество и калибр сосудов в роговице, рассасываются инфильтраты, эпителизируются язвы. Все это приводит к улучшению зрительных функций.

Из тканевых препаратов при трахоме применяются экстракты алоэ и плацентарной ткани для подкожных инъекций. Наряду с этими экстрактами может быть использована консервированная ткань плаценты для имплантаций. Курс тканевого лечения состоит из 40 подкожных инъекций экстракта по 1,0 мл ежедневно и одной-двух имплантаций консервированной плацентарной ткани (по 3,0 г на 1 имплантацию). Первую имплантацию рекомендуется произвести после

10 инъекций экстракта, вторую – к концу курса лечения.

При тяжело протекающих случаях трахомы можно применить подконъюнктивальные инъекции тканевых препаратов (экстракта алоэ, экстракта плацентарной ткани) в область верхней переходной складки. Подконъюнктивальные инъекции следует начинать через 5–6 дней после экспрессии. Курс лечения состоит из 3–4 циклов инъекций. В течение каждого цикла производят 5 инъекций:

- в первый день – 0,1 мл,
- во второй день – 0,1 мл,
- в третий день – 0,2 мл,
- в четвертый день – 0,1 мл,
- в пятый день – 0,1 мл.

Перерывы между отдельными циклами 5–6 дней.

При трахоматозном паннусе наряду с подкожными инъекциями можно применять также имплантации плацентарной ткани под конъюнктиву глазного яблока – по 0,5 г. Такие имплантации производятся 1 раз в месяц.

II. Заболевания заднего отдела глаза

Целесообразность применения тканевой терапии при таких заболеваниях глаза, как пигментная дегенерация сетчатки, невриты зрительного нерва, атрофия зрительного нерва, миопический хориоретинит и увеит туберкулезной этиологии, обусловлена тем, что при указанных патологических процессах наряду с необратимой гибелью части нервных элементов остается известное количество клеток, жизнедеятельность и функциональная активность которых либо не изменена, либо понижена. В каждом отдельном случае количество жизнедеятельных элементов ткани, сохранивших способность к восстановлению, естественно, неодинаково, и этим, по сути говоря, определяется различное течение заболевания.

Терапевтическое действие тканевых препаратов сводится в основном к повышению функциональной активности ослабленных клеток, находящихся в состоянии парабиоза.

Ниже приводится методика применения тканевых препаратов при каждом из вышеуказанных заболеваний глаза.

1. Пигментная дегенерация сетчатки. Успешность применения тканевой терапии при пигментной дегенерации сетчатки в значительной мере зависит от давности заболевания. Тканевая терапия дает лучший эффект при начальных стадиях болезни. В этих случаях тканевые препараты могут способствовать стабилизации процесса, особенно у больных молодого возраста.

Под влиянием лечения прежде всего наблюдается улучшение остроты зрения, затем наступает расширение поля зрения, и несколько позже повышается темновая адаптация. Не все зрительные функ-

ции под влиянием тканевых препаратов улучшаются одинаково. Так, данные клиники свидетельствуют о том, что повышение остроты зрения наблюдается у 60–70% больных, между тем как поле зрения расширяется у 40–50%. Что касается темновой адаптации, которая особенно нарушается при пигментной дегенерации сетчатки, то ощущаемое повышение ее наступает только у 10% больных.

Благоприятный эффект при пигментной дегенерации сетчатки получается при применении экстрактов из консервированных листьев алоэ и ткани плаценты. Эти препараты назначаются в виде подкожных инъекций по 1,0 мл ежедневно. Лечение проводится при постоянном контроле функций органа зрения. Чаще всего улучшение наступает после 7–10 инъекций препарата, затем оно постепенно продолжает нарастать. Курс лечения можно довести до 30–45 инъекций. В течение курса инъекций следует сделать 1–2 имплантации консервированной ткани (плаценты или кожи).

При далеко зашедшем процессе, особенно когда наряду с тяжелыми изменениями со стороны органа зрения отмечается понижение общего тонуса организма, доза препарата в 1,0 мл на инъекцию может оказаться недостаточной. В этих случаях ежедневную дозу можно увеличить до 2,0–3,0 мл.

Эффект от проведенного первого курса лечения, как показывают наблюдения, сохраняется в течение 2–3 месяцев. Поэтому для закрепления полученных результатов рекомендуется повторять курсы инъекций тканевых препаратов. В течение первого года лечения таких курсов следует провести 3–4. В дальнейшем, при благоприятном течении процесса, интервалы между курсами могут быть удлинены.

Повторные курсы лечения следует проводить и в тех случаях, когда первый курс не дает заметного улучшения. Опыт показывает, что последующие курсы тканевой терапии часто приводят к положительным результатам. Не следует забывать, что для таких тяжелых больных даже незначительное повышение остроты зрения имеет большое значение.

2. Невриты зрительного нерва. В основу терапии невритов зрительного нерва должны быть в первую очередь положены методы, направленные на ликвидацию инфекции и других этиологических факторов, вызвавших заболевание. Одновременно с этим необходимо применить лечебные мероприятия с целью уменьшения явлений воспаления в пораженной ткани, улучшения кровообращения и нормализации обменных процессов. Все эти меры, в конечном итоге, должны привести к улучшению питания нервной ткани и к восстановлению функций жизнеспособных элементов,

В связи с указанным лечение невритов зрительного нерва включает комплекс терапевтических мероприятий, в том числе лечение ан-

антибиотиками, противовоспалительными средствами, эндокринными препаратами, витамино- и осмотерапией.

Тканевые препараты в общем комплексе лечения невритов применяются, с одной стороны, как средство, повышающее сопротивляемость организма патогенному фактору, с другой – как стимуляторы обменных процессов организма. Следует при этом отметить, что применение тканевых препаратов вместе со специфическими средствами (антибиотиками, эндокринными препаратами) усиливает действие последних, заметно повышая их терапевтическую эффективность. Об этом свидетельствует ряд клинических и экспериментальных наблюдений.

Комплексное лечение невритов зрительного нерва должно начинаться с первых же дней заболевания.

При остро протекающем процессе наряду с обязательным применением специфических и противовоспалительных средств лечение тканевыми препаратами следует начинать с подкожных инъекций экстракта консервированных листьев алоэ. Этот препарат, наряду с общестимулирующим действием, обладает антитоксическими свойствами и в силу этого способствует снижению острых проявлений патологического процесса. Препарат вводится ежедневно по 1,0 мл. На курс лечения не менее 45 инъекций.

При хроническом течении процесса, наряду с инъекциями экстракта алоэ, необходимо также производить в течение каждого курса лечения 1–2 имплантации консервированной плацентарной ткани либо гетерокожи. Экстракт алоэ в этих случаях может быть заменен экстрактом плацентарной ткани, пелоидодистиллятом, ФиБСом. Введение тканевых препаратов сочетается с витаминотерапией.

При обострениях и рецидивах неврита тканевая терапия применяется так же, как и при остром течении процесса.

При повторных курсах лечения, а они должны проводиться систематически до стойкой стабилизации зрительных функций, тканевые препараты должны входить как обязательный элемент в общий комплекс лечебных мероприятий.

3. Атрофия зрительных нервов. Эффективность тканевой терапии атрофии зрительных нервов во многом зависит от этиологического фактора, вызвавшего заболевание, и от давности патологического процесса.

Атрофия зрительных нервов, возникшая вследствие механического сдавления нервных волокон (при внутричерепных опухолях, при деформациях черепа, при спаечных процессах и др.), конечно, требует в первую очередь оперативного вмешательства.

При атрофиях зрительных нервов, возникших вследствие перенесенных инфекционных болезней (грипп, сифилис, малярия, тифы, скарлатина

и др.), интоксикаций (метилалкогольная, свинцовая, хинная, анилиновая и др.), а также на почве болезни обмена веществ, показано применение тканевых препаратов в любой стадии процесса. Как и при невритах зрительного нерва, тканевая терапия должна сочетаться с другими методами лечения (специфическое лечение, витаминотерапия).

Из тканевых препаратов положительные результаты получаются при применении инъекций экстракта алоэ, ФиБС, экстракта плацентарной ткани и имплантаций консервированной ткани плаценты. Инъекции препаратов производятся ежедневно в дозе 1,0–2,0 мл в течение 45 дней. Подкожные инъекции сочетаются с 1–2 имплантациями консервированной ткани плаценты на курс лечения.

При свежих случаях заболевания эффект тканевой терапии сказывается часто уже после 8–10 инъекций. Улучшение выражается в повышении остроты зрения, расширении поля зрения.

При большой давности процесса, как показывает опыт, даже полно проведенный первый курс тканевой терапии может не дать ощутимых результатов. Это, однако, не должно служить препятствием для проведения повторных курсов лечения. У многих таких больных сдвиги в течении процесса могут наступить только после 2–3 курсов лечения.

4. Прогрессирующая близорукость и миопический хориоретинит.

В ряде исследований последних лет приведены убедительные данные, свидетельствующие о том, что при прогрессирующей миопии наряду с нарушениями со стороны органа зрения может быть установлен ряд функциональных и морфологических изменений в других системах организма, в частности, ослабление функции соединительной ткани, снижение минимального давления крови, понижение основного обмена. Таким образом, подтверждается взгляд, согласно которому прогрессирующая миопия возникает и развивается не как самостоятельное заболевание, а как проявление общих расстройств организма. Это обстоятельство и оправдывает применение общестимулирующей терапии при указанном патологическом процессе. Одним из видов такого лечения является тканевая терапия.

Из тканевых препаратов, применяющихся при прогрессирующей близорукости и миопическом хориоретините, наиболее широко изучено влияние экстракта консервированных листьев алоэ и экстракта плацентарной ткани.

Лечение указанных заболеваний тканевыми препаратами следует проводить длительно и систематически. При лечении прогрессирующей близорукости более благоприятный терапевтический эффект получен при применении экстракта алоэ, который, улучшая общее состояние организма, способствует прекращению дальнейшего прогрессирования миопии.

При миопическом хориоретините успешно применяется и экстракт плацентарной ткани. Оба препарата назначаются в дозе 1,0 мл для подкожных инъекций. Длительность курса – 45 инъекций. На курс лечения рекомендуется также произвести 1–2 имплантации консервированной ткани плаценты. Эффективность проводимого лечения должна постоянно контролироваться состоянием зрительных функций и характером эластокривых. Хорошим прогностическим показателем состояния больного является нормализация эластокривой, которая при прогрессирующем процессе часто бывает укороченной.

Таких курсов тканевой терапии можно провести 3–4 с перерывом в 3 месяца. Последующее тканевое лечение назначается в зависимости от состояния больного.

Применение тканевой терапии при прогрессирующей и осложненной миопии не исключает необходимости проведения других лечебных мероприятий – витаминотерапии, соблюдения соответствующего режима и др.

Данные клинических отделений института свидетельствуют о том, что под влиянием тканевой терапии у 75–80% больных наступает улучшение зрительных функций.

Тканевые препараты могут успешно применяться также с профилактической целью для предупреждения прогрессирования близорукости у школьников. Результаты значительного количества наблюдений, проведенных на детях школьного возраста, страдающих близорукостью, позволяют прийти к заключению, что своевременно предпринятое лечение таких детей тканевыми препаратами стабилизирует процесс и предупреждает прогрессирование миопии. С целью профилактики следует проводить 2–4 курса лечения в течение года. Из тканевых препаратов при этом применяются ФиБС либо экстракт алоэ от 0,5 до 1,0 мл ежедневно под кожу. На курс – 30 инъекций.

До начала лечения дети должны быть обследованы фтизиатром и педиатром. При наличии положительной реакции Пирке инъекции тканевых препаратов назначаются малыми дозами – от 0,2 до 0,5 мл на инъекцию.

Наблюдения, проведенные в Институте им. акад. В. П. Филатова, показали, что при таком профилактическом применении тканевой терапии близорукость, не прогрессируя дальше, остается стабильной у 62,9% детей, в то время как у не леченных детей она стабилизируется только в 40%.

5. Туберкулез глаза. Тканевая терапия при туберкулезе глаза применяется чаще всего как вспомогательный метод лечения. Только при большой давности процесса, при отсутствии рецидивов, в случаях наличия синехий, помутнений стекловидного тела и старых изменений на глазном дне тканевое лечение может применяться самостоятельно.

Противопоказаний к применению тканевой терапии при туберкулезе глаза нет, однако при выборе доз тканевых препаратов и определении длительности курса лечения следует учитывать характер течения процесса.

В острой стадии заболевания применение тканевых препаратов рекомендуется только в сочетании со специфической терапией (стрептомицином, фтивазидом, ПАСК, туберкулинотерапией) в виде подкожных инъекций ФиБСа, либо экстракта алоэ в дозах не более 0,2–0,3 мл. Курс лечения должен состоять из 25–30 инъекций. Имплантаций консервированной ткани при этом применять не следует.

При вялопротекающем процессе одноразовая доза препарата может быть увеличена до 0,5 мл. При исходе туберкулезного процесса в глазу тканевые препараты могут назначаться по 0,5–1,0 мл на инъекцию, при длительности курса в 45 инъекций. Имплантации консервированных тканей и в этих стадиях заболевания не рекомендуются.

Тканевая терапия при туберкулезе глаза улучшает общее состояние организма и благоприятствует более легкому течению патологического процесса, она способствует рассасыванию синехий и помутнений стекловидного тела. Комплексное применение специфических средств и тканевых препаратов значительно уменьшает количество рецидивов заболевания.

6. Травмы глаза. Применение тканевой терапии при травматических поражениях органа зрения обусловлено выраженным свойством тканевых препаратов усиливать регенераторные свойства организма.

Эффективное влияние тканевые препараты оказывают при травматических иридоциклитах, кровоизлияниях, помутнениях стекловидного тела, при повреждениях заднего отдела глаза. Их действие проявляется в купировании воспалительного процесса, рассасывании кровоизлияний, помутнений стекловидного тела и остатков кортикальных масс хрусталика, а в более позднем периоде – в рассасывании рубцовой ткани. Клинические наблюдения свидетельствуют о том, что даже при субатрофии глазного яблока энергичное лечение тканевыми препаратами позволяет добиться стойкого улучшения светоощущения.

В тех случаях, когда травматическое повреждение вызывает необходимость оперативного вмешательства, тканевая терапия, принятая до операции, значительно облегчает послеоперационное течение, активизирует восстановительные процессы в поврежденных тканях и повышает процент успешности результатов оперативных вмешательств.

Тканевая терапия при травматических повреждениях глаза может быть использована как самостоятельный вид лечения, а также в комбинации с другими лечебными средствами – осмо-, аутогемотерапией и др. Из тканевых препаратов при травматических повреждениях

глаз могут применяться ФиБС, экстракты алоэ и плацентарной ткани, пелоидодистиллят, гомокровь консервированная в стерильных условиях на холоде (при +2–4°) в течение 3–4 суток, а также консервированная ткань плаценты. Экстракты применяются по 1,0 мл подкожно ежедневно. Количество инъекций на курс, а также количество курсов лечения устанавливаются в каждом отдельном случае в зависимости от тяжести поражения и от характера течения патологического процесса. Консервированная гомокровь вводится внутримышечно по 10,0 мл через день; на курс лечения примерно 10 инъекций.

При наличии остатков кортикальных масс и кровоизлияний в передней камере может быть рекомендован также электрофорез экстракта алоэ.

7. Симпатическое воспаление. При симпатическом воспалении тканевые препараты, как правило, назначаются в сочетании с другими лекарственными веществами – кортизоном, стрептомицином, а также с осмотерапией. Из тканевых препаратов при этом заболевании чаще всего применяются экстракт консервированных листьев алоэ, ФиБС, пелоидодистиллят, имплантации консервированной плацентарной ткани.

При легкой форме острого симпатического воспаления (серозный увеит, неврит) тканевые препараты назначаются в дозе 0,5 мл на 1 инъекцию. На курс лечения рекомендуется до 45 инъекций. Инъекции тканевых препаратов можно сочетать с имплантациями консервированной автоклавированной плацентарной ткани в дозе не более 1,5 г; на курс лечения 1–2 имплантации.

При хронически протекающем процессе, а также при тяжелой острой форме заболевания в виде пластического увеита, тканевую терапию следует применять более осторожно, начиная с дозы в 0,3 мл, которую постепенно можно увеличивать до 1,0 мл. Длительность курса лечения 30–45 инъекций.

Для стабилизации полученных результатов и для предупреждения рецидивов заболевания, как после острого, так и при хроническом симпатическом воспалении, курсы тканевой терапии следует повторять 1 раз в 3–4 месяца.

Тканевая терапия применяется также при исходах симпатического воспаления. Длительность курса лечения и количество назначаемых при этом курсов зависит от тяжести изменений, которые были вызваны патологическим процессом. Благодаря своему рассасывающему действию тканевые препараты могут в этих случаях способствовать повышению остроты зрения. Помимо этого, применение тканевого лечения при исходе симпатического воспаления полезно в качестве подготовительного этапа для последующего оперативного вмешательства. Обычно операцию рекомендуется предпринимать

не ранее чем через год после последнего обострения процесса. В течение этого периода следует провести 2–3 курса тканевого лечения. Непосредственно перед операцией больной должен получить 10–15 инъекций тканевого препарата и одну имплантацию консервированной ткани. Тканевое лечение необходимо продолжать и в послеоперационном периоде.

Применение тканевых препаратов до и после оперативного вмешательства предупреждает возникновение вспышки симпатической офтальмии и других осложнений и благоприятно влияет на исход операции.

8. Глаукома. В патогенезе глаукомного процесса, по современным представлениям, значительное место занимают нарушения трофики тканей глаза, возникающие в связи с нервнорефлекторными и сосудистыми расстройствами.

Среди применяемых в настоящее время методов лечения глаукомы основное место занимают мистические средства и оперативные вмешательства. Они направлены в основном на урегулирование внутриглазного давления и кровоснабжения глаза. Существенным дополнением к этим методам лечения является также применение ряда вспомогательных общеукрепляющих средств, в том числе и тканевая терапия.

Многочисленными наблюдениями показано, что тканевая терапия при глаукоме оказывает благоприятное влияние на зрительные функции, повышая остроту зрения и расширяя поле зрения. Особенно эффективно ее применение при компенсированной глаукоме.

При субкомпенсированной глаукоме тканевые препараты, примененные в сочетании с мистиками, могут оказывать благоприятное влияние не только на состояние зрительных функций, но и на регуляцию внутриглазного давления. При некомпенсированной глаукоме тканевая терапия обычно не оказывает влияния на регуляцию офтальмотонуса. Однако и в этих случаях тканевые препараты следует применять с целью повышения резистентности тканей глаза и сохранения зрительных функций, а также при подготовке больного к операции.

Из тканевых препаратов, рекомендуемых при этом заболевании, предпочтительней пользоваться препаратами ФиБС и пелоидодистиллятом. Дозировка тканевых препаратов зависит от состояния регуляции внутриглазного давления.

При компенсированной глаукоме препарат ФиБС или пелоидодистиллят применяются в дозе 1,0 мл в виде подкожных инъекций ежедневно, до 45 инъекций на курс. При этой форме глаукомы инъекции тканевого препарата можно сочетать с 1–2 имплантациями плацентарной ткани на курс лечения. На каждую имплантацию применяется 3,0 г консервированной автоклавированной ткани. При субкомпенси-

рованной глаукоме однократная доза препарата должна быть уменьшена до 0,5 на инъекцию. При некомпенсированной глаукоме доза препарата не должна превышать 0,5 мл. Имплантации плацентарной ткани при суб- и некомпенсированной глаукоме применять не следует.

Применение тканевых препаратов в пред- и послеоперационном периоде

Применение тканевых препаратов в пред- и послеоперационном периоде особенно показано в тех случаях, когда имеются признаки, свидетельствующие о понижении регенераторных свойств организма – при пониженном питании, авитаминозах, анемиях, трофических расстройствах.

Введение тканевых препаратов в этих случаях следует начать за 10–12 дней до операции. За это время больной получает ежедневно по 1,0 мл экстракта алоэ, ФиБС или экстракта плацентарной ткани и одну имплантацию ткани плаценты.

В послеоперационном периоде тканевая терапия продолжается до момента выписки больного. В случае необходимости больному рекомендуют повторять курсы тканевой терапии после выписки из стационара амбулаторно, по месту жительства.

Противопоказания к применению тканевой терапии

Применение тканевых препаратов противопоказано при выраженных нарушениях общего состояния больного. Сюда относятся: декомпенсированное состояние сердечно-сосудистой системы, явления недостаточности функции почек, острые гепатиты, острые желудочно-кишечные расстройства. Тканевую терапию не следует проводить в последние месяцы беременности (после 7-го месяца).

Со стороны органа зрения прямых противопоказаний к применению тканевой терапии нет. Однако, как мы уже указывали, при некоторых патологических процессах (туберкулез глаза, глаукома, острое симпатическое воспаление) тканевые препараты следует применять, начиная с малых доз и в дальнейшем устанавливать дозировку, соотносясь с течением заболевания и с общим состоянием больного. Большие дозы тканевых препаратов, примененные сразу в начальном периоде при указанных заболеваниях могут вызвать ухудшение процесса.

Как и всякое другое лечебное средство, тканевая терапия может только тогда принести максимальную пользу больному, когда врач, назначающий лечение, руководствуется общим состоянием больного, его реактивностью, регенерационной способностью и характером течения патологического процесса.

* * *

Приведенные в настоящем письме данные касаются применения тканевой терапии при тех глазных заболеваниях, в области лечения которых Институт им. академика В. П. Филатова и другие лечебные учреждения накопили значительный опыт.

Многочисленные клинические наблюдения над влиянием тканевых препаратов при указанных выше патологических процессах послужили основанием для разработки рекомендаций по методике их применения и дозировке.

Тканевая терапия, естественно, может быть применена и при других, не упомянутых здесь болезнях глаза. Исследования в этом направлении продолжают. Можно полагать, что дальнейшее обобщение пополняющихся сведений о терапевтической эффективности тканевых препаратов позволит еще больше расширить область их применения в офтальмологии.

Рекомендуемая литература

1. Андреева В. В. Тканевая терапия при туберкулезно-аллергических (скрофулезных) заболеваниях глаз. «Офтальмологический журнал», 1954, № 3.
2. Бушмич Д. Г. Тканевая терапия трахоматозного паннуса. «Офтальмологический журнал», 1946, № 2.
3. Войно-Ясенецкий В. В. Гистоморфологические изменения тканей при консервации. «Труды научн. сессии УЭИГБ, посв. 75-летию акад. В. П. Филатова» Киев, Медгиз, 1954.
4. Данчева Л. Д. Тканевая терапия атрофии зрительного нерва различной этиологии. «Ученые записки УЭИГБ», т. 1, Одесса, 1949.
5. Ершкович И. Г. Тканевая терапия последствий военных ранений глаза. «Офтальмологический журнал», 1946, № 3.
6. Кашинцева Л. Т. Влияние различных доз тканевых препаратов на состояние внутриглазного давления у глаукомных больных. «Офтальмологический журнал», 1962, № 2.
7. Ковальский В. В., Палладина Л. И. Эпельбаум С. Е. и Ролл А. И. Влияние водных экстрактов из консервированной трупной кожи на за-

живление ран. «Бюллет. эксперим. биолог. и мед». 1945, т. 20, 4–5.

8. Костенко Ф. М. Лечение трахоматозного паннуса пересадкой консервированных тканей. «Ученые записки УЭИГБ», 1949, т. 1.

9. Кулеш А. П. Лечение стойких помутнений роговицы отгоном торфа. «Офтальмологический журнал», 1957, № 6.

10. Курява М. Т. Влияние длительности хранения тканевых препаратов на их лечебную эффективность. «Офтальмологический журнал», 1956, № 6.

11. Курява М. Т. Лечебная эффективность повторно автоклавированных тканевых экстрактов при осложненной близорукости. «Ученые записки УЭИГБ», т. 3, Киев, 1955.

12. Липкина А. Ю. Лечение пигментной дегенерации сетчатки препаратами из листьев алоэ. «Тканевая терапия», Киев, АН УССР, 1953.

13. Мучник С. Р. Реактивные процессы в консервированных тканях. «Врачебное дело», 1950, № 3.

14. Скородинская В. В. Лечение пигментного ретинита автоклавированным экстрактом алоэ. «Вестник офтальмологии», 1946, т. 25, № 1.

15. Скородинская В. В. Лечение герпетических кератитов инъекциями водных экстрактов из консервированных в темноте листьев алоэ. «Сборн. тр. УЭИГБ», Москва, 1947.

16. Скородинская В. В., Хорошина А. Г. Эффективность тканевой терапии при дисковидном кератите. «Сб., посвящ. 75-летию В. П. Филатова», Киев, АН УССР, 1950.

17. Скородинская В. В., Малиновский А. А. Рекомендации по профилактике и лечению школьной близорукости. «Инструктивно-методические материалы по некоторым вопросам офтальмологии № 3», Одесса, 1959.

18. Сысоев А. Ф. О накоплении органических кислот в консервированных на холоде тканях. «Тканевая терапия», Киев, АН УССР, 1953.

19. Терентьева Л. С. Тканевая терапия симпатического воспаления. «Тканевая терапия». Киев, АН УССР, 1953.

20. Трон Е. Ж. Заболевания зрительного пути. Москва, Медгиз, 1955.

21. Филатов В. П. Тканевая терапия (лечение биогенными стимуляторами тканевого происхождения). Ташкент, Госиздат УзССР, 1943.

22. Филатов В. П. Оптическая пересадка роговицы и тканевая терапия. Москва, Медгиз, 1945.

23. Филатов В. П. Тканевая терапия атрофии зрительного нерва. «Офтальмологический журнал», 1948, № 1.

24. Филатов В. П. К допросу о лечении и профилактике миопических хориоретинитов. «Вестник офтальмологии», 1939, т. 14, № 6.

25. Филатов В. П., Мучник С. Р. и Ковалев И. Ф. О жизнеспособности и реактивных свойствах изолированной кожи теплокровных, сохраня-

емой при пониженной температуре. «Бюл. эксперим. биолог. и медицины». 1961, т. 32. № 10.

26. Филиппова Т. П. Лечение туберкулезных поражений глаз стрептомицином, фтивазидом и саназином в сочетании с тканевой терапией. «Офтальмологический журнал», 1957, № 2.

27. Филиппова Т. П. и Гладкова Н. Р. Тканевая терапия при туберкулезных поражениях сосудистого тракта глаза. «Труды III съезда глазных врачей Украины». Киев, Медгиз, 1959.

28. Чикало И. И. О природе и характере действия биогенных стимуляторов. «Сб. докладов на VII съезде физиологов, биохимиков и фармакологов». Медгиз, 1947.

29. Чикало И. И. О механизме действия тканевой терапии. «Вестник офтальмологии», 1955, т. 34. № 3.

30. Черикчи Л. Е. Лечение заболеваний переднего отдела глаза ионофорезом биогенных стимуляторов. «Офтальмологический журнал», 1952, № 4.

31. Черикчи Л. Е. Электрофорез экстракта алоэ при заболеваниях роговицы. «Офтальмологический журнал», 1955, № 2.

32. Шлопак Т. В. Тканевая терапия миопических хориоретинитов. «Сб., посвящ. 75-летию акад. В. П. Филатова». Киев, АН УССР, 1950.

**ПРИКАЗ
МИНИСТРА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
СОЮЗА ССР**

**№ 100
1 февраля 1951 года**

Москва

ПРИКАЗ
министра здравоохранения СССР
№ 100

г. Москва

1 февраля 1951 г.

Метод тканевой терапии, предложенный и разработанный Героем Социалистического Труда академиком В. П. Филатовым еще в 1933 г., после широкой экспериментальной и клинической проверки показал лечебную эффективность при ряде заболеваний.

Академиком В. П. Филатовым и его учениками разработана методика приготовления препаратов для тканевой терапии из различных консервированных тканей: кожи, печени, селезенки, мышцы, роговицы, стекловидного тела, из листьев алоэ, агавы, люцерны, гороха и других растений, а также из минеральных веществ: лиманной грязи, ила пресных озер, торфа, чернозема и т. п. Академик В. П. Филатов разработал также методику получения консервированных обезвоженных тканей для имплантации и методику приготовления суспензий, экстрактов, отгонов из перечисленных выше материалов.

Для дальнейшего широкого развития метода тканевой терапии приказываю:

1. Внедрить тканевую терапию по методу академика В. П. Филатова в лечебно-профилактических учреждениях Союза ССР.

2. Министрам здравоохранения союзных республик, заведующим крайевыми, областными и городскими отделами здравоохранения издать приказы о широком внедрении в лечебно-профилактических учреждениях тканевой терапии по методу академика В. П. Филатова.

3. Утвердить разработанную академиком В. П. Филатовым инструкцию по изготовлению и применению тканевых препаратов и издать ее большим тиражом.

4. Директору Медгиза тов. В. М. БАНЩИКОВУ издать в 1951 г. монографию академика В. П. Филатова «Тканевая терапия».

5. Ученому медицинскому совету Минздрава СССР включить в план научных исследований 1951 г. проблему «Тканевая терапия».

6. Контроль за выполнением настоящего приказа возлагаю на начальника Главного управления лечебно-профилактических учреждений Минздрава СССР т. Д. Д. ФЕДОТОВА п председателя Ученого медицинского совета Минздрава СССР члена-корресп. АМН СССР профессора Г. В. ВЫГОДЧИКОВА.

Министр здравоохранения Союза ССР

Е. Смирнов

Министерство здравоохранения СССР

**Инструкция
по изготовлению и применению
тканевых препаратов
для лечения биогенными стимуляторами
по методу академика В.П. Филатова**

Составлена Украинским экспериментальным институтом
глазных болезней имени академика В.П. Филатова.

Директор – Герой Социалистического Труда,
лауреат Сталинской премии,
действительный член Украинской академии наук
и Академии медицинских наук СССР В.П. Филатов

1961 г.

Введение

В 1933 г. академиком В.П. Филатовым была опубликована основная идея тканевой терапии. Первоначально последняя имела форму гомопластической пересадки тканей в организм больного. В ближайшие затем годы тканевая терапия стала применяться в виде введения в организм больного ауто-, гомо- и гетерогенных, а также и растительных тканей, предварительно подвергнутых сохранению в состоянии «переживания». Для тканей животного происхождения наиболее удобным условием для сохранения их в состоянии «переживания» является низкая температура (2–4° выше нуля), а для листьев растений – темнота.

Применение с лечебной целью тканей, сохраняемых в состоянии «переживания», дает более значительные лечебные эффекты, чем введение свежих тканей. При «консервации» в тканях происходит биохимическая перестройка, сопровождающаяся образованием веществ, стимулирующих жизненные процессы в породивших их тканях. Поскольку эти вещества образуются не в мертвых, а еще в живых «переживающих» тканях, академик В.П. Филатов назвал их, по происхождению, биогенными стимуляторами.

При введении в организм больного обогащенных биогенными стимуляторами тканей (или экстрактов из последних), биогенные стимуляторы, влияя на обмен веществ, повышают физиологические функции организма и тем самым усиливают его оздоровительные реакции (процессы рассасывания, регенерации и т. д.).

Тканевая терапия быстро вышла за пределы офтальмологии, на почве которой она возникла, и получила, широкое применение при самых различных заболеваниях. В качестве лечебных материалов В.П. Филатовым и его последователями были испытаны: роговица, склера, стекловидное тело, сосудистая оболочка глаза, зрительный нерв, сетчатка, хрящ, конъюнктива, слизистая оболочка век и губы, кожа, печень, селезенка, брюшина, подкожная жировая клетчатка, мышцы, плацента, яичко, нервы, мозг и т. д.

Эти гомоматериалы берутся обычно от трупа человека или от живого донора (например, кожа и брюшина грыжевого мешка, полученные при операциях, плацента). Некоторые из них (кожу, подкожную клетчатку) можно получить и от самого больного (аутоматериалы). Ткани после взятия выдерживаются па холоде.

Академиком В.П. Филатовым и его школой с 1937 г. доказано, что лечебным действием обладают и ткани животных (гетероматериалы), сохраняемые в состоянии «переживания». Например, кожа, мышцы, селезенка, яичко, молочная железа, нервы, ткани глаз, мозг, брюшина и др.

Кроме тканей, вводимых в организм в форме пересадки или имплантации (код покровы), с лечебной целью могут быть применяемы

и некоторые человеческие жидкости, вводимые в форме инъекций. Так, например, «развернувшаяся» кровь из консервированного на холоде трупа, кровь из плацентарных вен (после консервации планеты на холоде), спинномозговая жидкость из консервированного на холоде трупа, водянистая влага и стекловидное тело из консервированных на холоде глаз, консервированная на холоде кровь.

Применяются также и гетерогенные биологические жидкости – водянистая влага и стекловидное тело из консервированных на холоде глаз рогатого скота, спинномозговая жидкость из пробывших на холоде трупов рогатого скота и т. п.

Рыбий жир, применяемый парентерально, является также тканевым препаратом: в него, как доказано в Институте имени академика В. П. Филатова, переходят стимуляторы, образующиеся в печени трески в процессе ее обработки.

Широко применяются водные экстракты из консервированных на холоде человеческих тканей: экстракт из плаценты, яичка, мышц, кожи, печени, селезенки, нервов и т. д., а также и экстракты из консервированных на холоде гетеротканей.

Кроме ауто-, гомо- и гетероматериалов животного происхождения оказалось возможным получение лечебного эффекта и при введении в организм растительных тканей или их экстрактов, в частности, из листьев, консервированных в темноте. Так, например, широко введены в практику в качестве лечебного метода, дающего большой успех, инъекции водного экстракта из сохранных в темноте листьев алоэ.

Теоретическое обоснование метода консервации заключается в следующем: жизненные процессы в отделенных от организма тканях совершаются благодаря биохимической перестройке последних в ответ на затрудненные условия жизни: при этом в тканях развиваются иные стимуляторы, чем те, при которых протекали биохимические процессы целого организма при обычных условиях.

В. П. Филатов предположил, что для зеленого листа затрудняющим его жизнь условием должно явиться лишение его света, так как фотосинтез в зеленом листе происходит, как известно, при участии световой энергии и хлорофилла. Предположение это оправдалось, и водный экстракт из листьев алоэ, консервированных в темноте, оказался весьма целебным, действующим сильнее, чем экстракт из неконсервированных в темноте листьев. Лечебным действием обладают и экстракты из листьев других растений (горох, агава, подорожник, свекла, хлопок, люцерна и т. д.), выдержанных в темноте.

Кроме пересадок и имплантаций тканей, подкожных, межмышечных и, иногда, интравенозных инъекций, тканевое лечение может проводиться в форме микроклизм, в виде наружного применения (капель,

порошков и мазей из консервированных материалов), а также в форме внутренних приемов.

Лечение консервированными тканями и их дериватами нашло применение при очень многих заболеваниях. Из глазных заболеваний оно с большим успехом применяется при кератитах различного происхождения, воспалительных процессах сосудистого тракта, помутнениях стекловидного тела, пигментном ретините и других ретинитах, миопическом хориоретините, при атрофии зрительного нерва, трахоме, блефарите, весеннем катаре, отчасти при глаукоме. Наблюдалось также улучшение зрительных функций здорового глаза.

При других заболеваниях организма от тканевой терапии также получены ободряющие результаты, при обыкновенной волчанке, трофических язвах кожи и длительно незаживающих ранах, рубцовых сужениях пищевода, стриктурах уретры, рубцовых контрактурах, пендинской язве (бронхиальной астме, язве желудка и двенадцатиперстной кишки), облитерирующем эндартериите.

Тканевая терапия не показана: при тяжелых расстройствах сердечно-сосудистой системы, при тяжелых поражениях почек, при беременности, начиная с 7-го месяца, при свежих кровоизлияниях в мозг.

Большой клинический и экспериментальный материал показал, что можно получить хорошие успехи при одном и том же заболевании от разных человеческих тканей и от растительных тканей, применявшихся в виде имплантации или в виде инъекции экстрактов.

Биогенные стимуляторы действуют на весь организм в целом, и больной выздоравливает благодаря подъему его физиологических процессов. Для доказательства же специфического действия биогенных стимуляторов в медицинской литературе пока нет достаточных статистических сравнительных данных.

Основные положения теоретического обоснования метода тканевой терапии отчасти уже затронуты выше.

В систематизированном, хотя и кратком виде они сводятся к нижеследующему:

1. Отделенные от организма животные и растительные ткани при воздействии на них таких факторов среды, которые затрудняют их жизнь, подвергаются биохимической перестройке. При этом в тканях вырабатываются вещества, стимулирующие биохимические процессы в тканях. Указанные вещества, позволяющие тканям сохранять жизнь при неблагоприятных условиях, названы В. П. Филатовым «биогенными стимуляторами».

Образование биогенных стимуляторов следует рассматривать как выработанный эволюционным путем способ приспособления обмена веществ организма к действию условий среды, если это действие не превышает какой-то максимальной степени.

Биогенные стимуляторы образуются в тканях, пока они живы и находятся в состоянии «переживания».

2. Биогенные стимуляторы, будучи введены путем имплантации (или пересадки) обогащенной ими ткани в какой-либо организм, активируют в нем жизненные процессы. То же достигается и при введении экстрактов.

Усиливая метаболизм, они тем самым повышают физиологические функции организма, а в случае болезни его – они повышают сопротивляемость и регенеративные свойства организма, способствуя выздоровлению.

3. Биогенные стимуляторы возникают и в целых живых организмах, подвергнутых неблагоприятным, но не убивающим их условиям среды (внешним или внутренним), в результате биохимической перестройки этих организмов.

4. Факторы среды, вызывающие появление биогенных стимуляторов, могут быть разнообразными.

а) Из неблагоприятных факторов, способствующих образованию биогенных стимуляторов в отделенных от организма животных тканях, наиболее изученным является сохранение их при относительно низкой температуре (2–4° выше нуля), а в отношении листьев растений – сохранение их в темноте.

Другие факторы (химические агенты, повышенная температура, лучистая энергия и т. д.), вызывающие образование биогенных стимуляторов в отделенных от организма переживающих тканях, изучается в настоящее время в Украинском экспериментальном институте глазных болезней им. академика В. П. Филатова. В отделенных от растений листьях возникновение биогенных стимуляторов под влиянием лучей Рентгена уже доказано.

б) Из неблагоприятных факторов, способствующих возникновению биогенных стимуляторов, в целом животном организме изучены: травматические повреждения, облучение рентгеновскими и ультрафиолетовыми лучами, влияние токсических доз некоторых веществ (например, АЦС Богомольца).

Образование биогенных стимуляторов в целых растительных организмах установлено при облучении их лучами Рентгена.

Кроме того, возникновение биогенных стимуляторов возможно и при некоторых физиологических условиях, как, например, при мышечной работе.

5. Из физико-химических свойств биогенных стимуляторов установлена: а) теплостойкость (они сохраняются при нагревании в автоклаве при температуре 120° в течение одного часа); б) растворимость в воде; в) способность частотно перегоняться с парами воды; г) биогенные стимуляторы не являются белками (тканевые препараты

сохраняют свое биологическое действие и после осаждения белков); д) химическая природа биогенных стимуляторов в настоящее время изучается. Они, по-видимому, представляют собой сложный комплекс веществ. В настоящее время выделены из них отдельные представители, которые могут быть отнесены к 4 группам органических кислот:

- 1) группа дикарбоновых кислот жирного ряда,
- 2) группа дикарбоновых оксикислот того же ряда,
- 3) группа непредельных ароматических кислот и оксикислот,
- 4) группа ароматических кислот с большим молекулярным весом.

Поскольку экстракты из консервированных тканей (и сами эти ткани) содержат целый набор биогенных стимуляторов, оказывающих влияние на основные стороны обмена веществ, то эти экстракты, не имея гистологической и видовой специфичности, действуют на организм весьма сходно. Так как возможно получение экстрактов, различающихся по составу биогенных стимуляторов, то в связи с этим теоретически можно допустить разницу во влиянии экстрактов на обменные процессы организма и процессы выздоровления. Но пока нам не удалось установить эту разницу. Вопрос о различии в действии тех или иных стимуляторов на обменные процессы, возможно, выяснится при исследовании отдельных стимуляторов, входящих в состав экстрактов (при введении их в чистом виде).

Наличие биогенных стимуляторов в тканевых препаратах определяется на биологических тестах: например, по активированию заживления кожных дефектов у животных, по усилению процессов дрожжевого брожения, по ускорению прорастания семян, по усилению дыхания и т. д.

6. По концепции акад. В. П. Филатова, появление биогенных стимуляторов под влиянием неблагоприятных факторов среды представляет собой общий закон всей живой природы.

Биогенные стимуляторы образуются всюду, где идет борьба за жизнь. С этой точки зрения понятно нахождение биогенных стимуляторов, например, в лиманной грязи, морской воде, в иле пресных озер, в черноземе и других материалах, содержащих остатки животных и растительных организмов, погибших в борьбе за существование. Школой академика Филатова они также найдены в осенних листьях.

7. Биогенные стимуляторы действуют на весь организм в целом. Этим и объясняется широта диапазона их влияния на организм.

Благодаря тому что тканевая терапия действует через весь организм, нет необходимости имплантацию консервированной ткани или инъекции экстрактов производить, например, в очаге болезни или вблизи него.

Среди эффектов тканевой терапии мы видим и влияние на воспалительные процессы (инфекционного и неинфекционного характера),

на дегенеративные процессы, на рассасывание экссудатов и рубцов, на эндокринные расстройства и т. д.; понятно, что нервная система при тканевой терапии играет такую же руководящую роль, какую она выполняет при лечении другими средствами.

8. Интимная сторона действия биогенных стимуляторов выражается в изменении обменных и энергетических процессов организма.

Некоторый свет в этом вопросе проливают данные И. И. Чикало. Он установил, что экстракты из консервированных листьев растений, лишенные белков, усиливают действие ферментов «ин витро». В лаборатории Института им. акад. В. П. Филатова установлено, что биогенные стимуляторы активируют ферменты «ин витро» (инвертазу, каталазу и др.).

Все это наводит на мысль о возможности усиления биогенными стимуляторами ферментативной деятельности организма.

Вышеприведенные данные представляют собой основные положения теории тканевого лечения. Она может объяснить целый ряд биологических феноменов.

а) Весьма вероятно, что появление биогенных стимуляторов под влиянием неблагоприятных условий среды может быть приложено к проблеме эволюции живых организмов.

б) Как неблагоприятное условие среды, вызывающее перестройку организма с последующим образованием в нем биогенных стимуляторов, можно рассматривать болезни организма. Отравление организма патогенетическими веществами вызывает в нем, с одной стороны, угнетение его способности выделять биогенные стимуляторы, которые необходимы для возбуждения регенеративных процессов, с другой стороны, – патологический процесс, при известной длительности или интенсивности может повести к усилению образования биогенных стимуляторов. Вспышкой их появления, может быть, объясняется феномен кризиса при инфекционных болезнях.

в) Появлением биогенных стимуляторов можно объяснить факт стимуляции размножения живых организмов, подвергнутых действию низких температур.

г) Биогенными стимуляторами в значительной степени можно объяснить полезное значение удобрения почвы перегноем.

д) Ими можно объяснить усиленный рост этиолированных растений.

е) Они могут найти приложение в объяснении ряда фактов, касающихся процессов развития организмов.

ж) Появлением биогенных стимуляторов, возможно, объясняются эффекты некоторых способов лечения больных организмов, например, различных физических методов, так называемых неспецифических методов лечения и т. д.

Фактов, поддающихся объяснению с точки зрения гипотезы биогенных стимуляторов, можно представить очень много. Здесь не место их перечислять. Упомянем только, что гипотеза тканевой терапии применима к целому ряду биологических методов лечения как появившихся после опубликования метода тканевой терапии (1933), так и тех, которые были предложены раньше, но правильное теоретическое обоснование которых дается только теперь учением о биогенных стимуляторах.

Вышеизложенное теоретическое обоснование метода тканевой терапии вытекает из многочисленных экспериментальных исследований и клинических наблюдений академика В. П. Филатова, его учеников и исследователей.

Клинические и лабораторные данные, касающиеся тканевой терапии, а также ее методика и гипотеза изложены в значительном количестве работ, которых имеется свыше 400, основные из них помещены в конце инструкции.

Основой тканевой терапии является консервация тканей (животного и растительного происхождения), отделенных от организма и сохраненных в неблагоприятных, но не убивающих их условиях: ткани животного происхождения сохраняют при температуре 2–4° выше нуля, а растительные ткани (листья) – в темноте.

Тканевые материалы и препараты из них (экстракты, тканевые соки и т. д.) должны быть применяемы у человека в стерилизованном виде (лучше всего после автоматизации при 120° в течение одного часа); возможны для экстрактов и другие виды стерилизации, например тиндализация, а также ультрафильтрация. В последнем случае водный экстракт пропускают через бактериологический фильтр и разливают по стерильным ампулам¹.

В натуральном виде, ввиду трудности обеспечения стерильности, консервированные ткани нашей школой для человека не применяются; в натуральном виде применение их можно проводить только в экспериментах на животных, если это нужно.

Тканевая терапия развивается в медицине и распространяется по всему Советскому Союзу.

Правительство СССР высоко оценило тканевую терапию как новый весьма эффективный метод медицины, и автор метода акад. В. П. Филатов в 1940 г. был удостоен Сталинской премии 1-й степени.

Поскольку тканевая терапия является весьма обширной проблемой, имеется много предложений со стороны применяющих ее врачей как в отношении выбора, материалов для тканевой терапии, так и способа приготовления и введения в организм тканевых препаратов.

¹ Применение для стерилизации методов тиндализации (нагревание при 70° в течение часа 3 дня подряд) и ультрафильтрации должно проводиться только при строжайшем соблюдении существующих правил.

Спасский и Кудояров использовали для получения тканевого препарата консервированную пуповину, академик Гамалея использовал ранее предложенное В.П. Филатовым стекловидное тело глаз животных. Г.Е. Румянцев отдает предпочтение некоторым консервированным тканям молодых животных (надпочечники, селезенка, яичко и яичник).

Среди предложений, касающихся приготовления тканевых препаратов, можно указать на способ проф. Харченко, который предложил обрабатывать плаценту подогретым воздухом до сухого состояния. Проф. Краузе консервирует ткани в хлорациде. Румянцев использует методику консервации тканей по В.П. Филатову (сохранение 7 суток при 2–4° выше нуля), но рекомендует производить консервацию тканей в банках, дно которых смазано медом, или вместо меда применять 40% раствор глюкозы.

Есть предложения производить консервацию в хлорамине, формалине, в фитонцидах и т. д. Проф. Крымов рекомендует применять свежие ткани.

Приказом Министерства здравоохранения СССР от 8.03.1949 за № 133 организован массовый выпуск тканевых препаратов хим-фабриками и лабораториями Союза.

Тканевая терапия начинает применяться и в ветеринарии. Ряд биологов пользуются тканевой терапией для объяснения и анализа многих биологических факторов.

* * *

Тканевая терапия может быть применена в следующих видах:

1. Имплантация консервированных и автоклавированных тканей хирургическим путем или при помощи шприца.

2. Инъекции водных экстрактов и отгонов, полученных из консервированных тканей, биологических жидкостей или из природных источников.

3. Наружное и внутреннее применение.

Соответственно этому ниже приводятся инструкции по приготовлению и применению тканевых препаратов.

Инструкция

по приготовлению и применению консервированного и автоклавированного тканевого материала

В этой инструкции приводится только несколько основных примеров по применению лишь некоторых консервированных тканей. Другие материалы готовятся и применяются по аналогии.

I. Имплантация

А. Тканевые препараты из гомоматериалов

1. Кожа человека

а) Заготовка кожи от трупа. Труп должен быть свежим. Если он сохранился в условиях морга или прозектуры в прохладной температуре, то он пригоден не более чем через 10 часов после смерти. Если же температура, в которой он находился, была выше 10° тепла, то пользоваться его кожей можно не позднее 3–4 часов.

Омывают кожу живота мылом, дезинфицируют мыльным спиртам, спиртом с эфиром и т. д., а лучше всего 1% спиртовым раствором бриллиантовой зелени. Вырезают полоску в 3 пальца шириной от верхнего края грудины до пупка вместе с небольшим слоем подкожной клетчатки. Если нужно, можно вырезать полоску кожи книзу от пупка. Более широкие полосы не следует выкраивать, дабы не было препятствия к зашиванию стенки живота после его вскрытия, если таковое предвидится.

Вырезывание кожи необходимо делать асептически, в интересах относительного обеспечения безбактерийного хранения ее. Вырезанная кожа разрезается на куски такой величины, чтобы она свободно лежала в банках (стерильных), закрытых стеклянной пробкой или же обвязанных стерильной пергаментной бумагой или резиной. Банки ставят в рефрижератор или же в ледник, в ледовое отделение, на дощечку, положенную на поверхность льда. Температура над льдом равняется 3–4° выше нуля и остается почти постоянной благодаря тому, что банки опускаются вниз вместе с поверхностью медленно тающего льда. Ледник должен заряжаться льдом 1–2 раза в сутки, так как материал должен находиться постоянно при указанной температуре. Банки остаются на льду в течение 6–7 суток.

Более длительное хранение нецелесообразно.

В день операции или накануне кожа подвергается стерилизации в автоклаве. Перед автоклавированием кожа вынимается из банки и разрезается на куски размером приблизительно 15–20 см². Подкож-

ная клетчатка срезается. Автоклавизация кожи производится либо в чашках Петри, либо в отдельных баночках.

Примечание. Величина кусков после автоклавизации значительно уменьшается (с 15–20 до 6–8 см².) Можно автоклавировать кожу и в больших кусках и отрезать куски нужной величины, т. е. в 6–8 см² перед самой операцией.

Баночки закрываются ватной пробкой, обернутой марлей. После стерилизации ватная пробка покрывается бумажным колпаком. Стерилизация производится при 120° один час. Банка с автоклавированной кожей, в случае если она не применена сейчас же после автоклавизации, хранится в биксе в леднике, при этом кожа пригодна для применения в течение суток после автоклавирования, если укупорка чашек Петри и баночек не была нарушена.

б) Методика и техника имплантации кожи. В каком-либо месте тела пациента – на животе, на бедре, а лучше всего на боку по аксиллярной линии, – оператор захватывает кожу в толстую складку своей левой рукой. У основания складки, шприцем с тонкой иглой, введенной интрадермально, он впрыскивает один кубик однопроцентного новокаина для образования широкого волдыря. Следующие инъекции делают исходя иглой из волдыря под кожу и глубоко в подкожную клетчатку в количестве 6–8 см³. Игла должна быть длиной не менее 5 см, дабы образование длинного кармана было безболезненно. Абсолютная безболезненность имплантации необходима для установления репутации операции среди населения как совершенно легкой. Во время впрыскивания новокаина оператор не выпускает складки из пальцев левой руки, дабы новокаин не уходил из области операции.

Продолжая удерживать складку, оператор делает поперек складки разрез кожи, проникающий до подкожной клетчатки, в пределах волдыря, длиной в 1,5–2 см. Не выпуская складки, он проникает скальпелем, держа его плашмя, в разрез у его конца и продвигает его под самой кожей на 6 см.

Двигая нож пилообразно, оператор делает подкожный разрез до другого конца первоначального разреза, стараясь оставаться ножом в одной плоскости. Очень важно, чтобы подкожный карман был достаточной ширины и длины. Не выпуская складки из левой руки, оператор, получив от помощника, иглодержатель с иглой, проводит шов для зашивания раны, отступая на полсантиметра от краев ее.

Средняя часть шва вытягивается из раны в сторону. Не выпуская складки, оператор, получив от помощника кусок кожи величиной 6–8 см² (не менее 6), захваченный до самого переднего края его в анатомический пинцет, вдвигает его далеко в образованный карман, ослабляя при этом сжимание складки (дабы дать имплантату простор). В то же время, перемещая пальцы к краю разреза, оператор сжимает

здесь кожу, дабы воспрепятствовать выпадению имплантата, и вынимает при этом анатомический пинцет из кармана, распустив его бравши. Помощник завязывает шовную нитку. Обычно только теперь появляется некоторое количество крови. Обязательно положить 1–2 дополнительных шва. Клеоловая повязка.¹

Швы снимаются через 7 дней. Операция может проводиться амбулаторно. Повторные имплантации делаются через 3–4 недели. Обычно до первой имплантации производится 6–12 подкожных инъекций какого-либо экстракта из консервированных тканей; по-видимому, такая подготовка усиливает действие имплантации, но она не обязательна. Можно проводить все лечение и на одних имплантациях, без комбинации с экстрактами, но предпочтительнее комбинация имплантаций с инъекциями.

Имплантацию кожи (и нижеприведенных материалов) при туберкулезе легких и гортани можно применять только в очень уменьшенной дозировке (начиная с 1 см²) и следя за температурой, и притом после предварительных инъекций экстрактов, тоже в малых дозах (см. ниже)².

в) Имплантация консервированных и автоклавированных тканей при помощи шприца. Помимо изложенного выше хирургического метода введения в организм консервированных тканей, в Институте им. акад. В. П. Филатова с 1938 г. разрабатывается способ введения измельченных тканей в организм; позднее, у нескольких авторов возникла идея вводить их при помощи шприца.

В последнее время с этой целью применяется винтовой шприц конструкции А. Курсикова, изготовляемый емкостью от 3 до 50 см³.

Стерилизация шприца производится в разобранном виде.

Техника подготовки и введения консервированных автоклавированных тканей при помощи шприца следующая.

1. При соблюдении асептики консервированная ткань измельчается ножницами на кусочки величиной 5–8 мм. Измельченная ткань помещается в стеклянные трубочки, по диаметру в длину равные размерам шприца и закрытые с одной стороны резиновой пробкой.

После наполнения (верхний край трубки остается незаполненным на 2 см) трубка закрывается ватно-марлевым тампоном или накрывается вдвое сложенной, лучше вощеной бумагой, с последующим завязыванием.

¹ В практике Института им. акад. В. П. Филатова случаи нагноения после имплантации встречались крайне редко. Так, на 11 тысяч имплантаций имело место 12 нагноений, что составляет около 0,11%.

² Дозировка тканей и инъекций в детской практике также уменьшается соответственно возрасту.

2. Наполненные трубки помещаются вертикально (резиновыми пробками вниз) в биксы и автоклавируются при 120° в течение 1 часа. После этого биксы с трубками поступают в предоперационную, где могут храниться при комнатной температуре 2–3 дня.

3. Зарядка шприца тканью производится следующим образом: трубка освобождается от пробок на стерильном столе и приставляется одним концом к цилиндру шприца; стеклянной палочкой с утолщением на конце ткань выталкивается в шприц.

4. После этого в шприц вводят поршень на стержне с винтовой нарезкой и завинчивают крышку шприца, имеющую винтовую нарезку.

5. При вращении ручки поршня (по часовой стрелке) в цилиндре шприца создается повышенное давление. Когда тканевая масса начинает выходить сплошным цилиндриком («червячком») через канюлю шприца, шприц готов к применению.

6. Канюля шприца до момента соединения с иглой держится обернутой стерильной салфеткой.

7. Кожа в месте предполагаемого введения ткани смазывается 5 % иодом или 1 % раствором бриллиантовой зелени, площадью 100 см².

8. Производится местная анестезия кожи 1/2% раствором новокаина обычным шприцем.

Вначале достигается «лимонная корочка», затем игла вводится на 4–5 см в подкожную клетчатку и в нее впрыскивается 5–6 мл новокаина.

9. Кожа берется в складку, как при имплантации ткани, и в нее вводится игла без шприца. Если при введении кровь из иглы не показывается, тогда игла соединяется с канюлей шприца по винтовой нарезке, имеющейся на канюле шприца и в головке иглы.

10. Производится вращение ручки поршня (по часовой стрелке) до соответствующего деления на штоке поршня или считая обороты ручки поршня, что позволяет дозировать количество вводимой тканевой массы (обычная доза 2,6–3 грамма).

11. Игла вместе со шприцем извлекается, и место укола смазывается 5 % раствором йода или 1 % раствором бриллиантовой зелени.

На этом введение в организм ткани заканчивается. Следующему пациенту введение тканевой массы производится тем же шприцем, только вновь простерилизованной иглой.

Неиспользованные в день имплантации трубочки с автоклавируемой тканью из уже открытого бикса дальнейшему хранению и употреблению не подлежат.

В полях более быстрого рассасывания имплантата и предупреждения капсулирования через 3–4 дня после имплантации производят ежедневно легкий массаж рукой места имплантации.

В настоящее время в Украинском институте глазных болезней раз-

работан метод получения взвесей (суспензий) из гемо- и гетеротканей для подкожного введения с помощью обычного шприца (невинтового).

Институт разработал также метод приготовления обезвоженных консервированных гемо- и гетеротканей, запаянных в ампулах и автоклавированных.

2. Заготовка и применение кожи от живого донора-человека

Кожа от живого донора-человека получается только по случаю, в форме излишков здоровой кожи при различного рода операциях (удаление доброкачественных опухолей, ампутации и т. д.). Кожа берется стерильно с небольшим слоем подкожной клетчатки. Дальнейшая методика соответствует вышеизложенному (хранение при 2–4° выше нуля 6–7 дней, автоклавизация).

3. Заготовка и применение кожи от самого пациента

Кожа с подкожной клетчаткой вырезается на животе, бедре или ягодице с небольшим слоем жировой клетчатки; рана зашивается; лучше вырезать узкий и длинный кусок площадью 15–20 см². Остальное (консервация, автоклавирование и имплантация) по вышеизложенному.

4. Плацента

Плаценту получают из родильного дома, в ближайший час после родов; кусок ее кладется в стерильную банку и сохраняется на льду, как указано выше, 6–7 дней. В дальнейшем обработка и стерилизация плаценты ведется так же, как и кожи.

Приготовленная ткань плаценты применяется в виде:

а) Имплантации под кожу куска площадью 6–8 см² и толщиной в полсантиметра. Случается, что при имплантации плацента крошится, тогда рекомендуется взять для имплантации другой кусок плаценты, желательно с оболочкой.

б) Имплантация плаценты под конъюнктиву. При этом поступают таким образом: впрыснув под конъюнктиву склеры 2 см³ однопроцентного новокаина, оператор захватывает конъюнктиву тонким хирургическим пинцетом; прорезав конъюнктиву тупоконечными нож-

ницами, образует карман под конъюнктивой до 1,5 см; держа тонким анатомическим пинцетом кусок плаценты (размером 2х3х2 мм), оператор вводит его в образованный карман. Раздвинув бранши пинцета, но не вынимая его, оператор хирургическим пинцетом схватывает между браншами анатомического пинцета обе губы разреза поперек, и, крепко удерживая их, вытягивает анатомический пинцет из раны.

В большинстве случаев швы не накладываются.

Б. Тканевые препараты из гетероматериалов

Впервые применение гетеротканей началось в Институте имени академика В. П. Филатова в 1937 году (Филатов и Вассерман, опубликовано в 1938 году). О дальнейшем развитии применения гетероматериалов сообщено в монографиях акад. В. П. Филатова 1943 года (Ташкент) и 1945 года (Москва).

После того как в Институте им акад. В. И. Филатова было установлено клинически и экспериментально, что повторная имплантация консервированной и автоклавированной гетеротканью одного и того же вида животных не вызывает анафилактических явлений, применение гетеротканей для тканевой терапии получило широкую возможность.

Инструкциями Института им. акад. В. П. Филатова 1946 г. и 1949 г. для тканевой терапии рекомендованы следующие гетероматериалы: кожа, яичко, селезенка, молочная железа, нервы, мышцы, глаза, мозг, брюшина и т. д.

Применение гетеротканей особенно перспективно в сельской практике, где получение гомотканей не всегда возможно.

В. Гетероткани от животных

Ткани животных получают на бойне (или при других случаях) тотчас после убоя от крупных и мелких животных (корова, теленок, овца, свинья, кролик и т. д.).

Кожу от крупных животных следует брать с внутренней стороны бедра, с губы или из мошонки, тогда как кожа от мелких и молодых животных может быть взята со всякого места.

Вырезанные асептически куски ткани помещают в стерильные банки, последние закрывают пергаментной бумагой, обвязывают и доставляют в лечебные учреждения.

Размер кусков ткани, помещенных в банку, зависит от величины банки и должен быть таким, чтобы кусок ткани лежал в ней свободно.

В летнее время для перевозки тканей с бойни к месту консервации следует пользоваться переносным ледником (небольшим ящиком со льдом).

Доставленные банки с тканью ставят в рефрижератор или в ледник и выдерживают при 2–4° выше нуля в течение 6–7 суток.

После консервации ткани вынимают из банок, разрезают на куски весом в несколько граммов (вес одной дозы 2,5–3 г) и кладут в чашки Петри или в баночки. Чашки Петри заворачивают в бумагу и перевязывают бинтом. Баночки с тканью закрывают ватной пробкой и покрывают бумажным колпаком.

Консервированная кожа перед помещением в чашки Петри освобождается с помощью бритвы от шерсти и подкожной клетчатки и обмывается дистиллированной водой. При приготовлении препарата из яичка перед разрезанием на куски снимают верхнюю плотную оболочку.

Стерилизация тканей (в чашках Петри или в баночках) ведется в автоклаве при 120° в течение 1 часа и производится в день операции или накануне. Если стерилизация тканей велась накануне дня операции, то ткань до операции сохраняют в закупоренном виде на льду.

Методика имплантации гетеротканей та же, что и гомоматериалов.

II. Инъекции

Способность биогенных стимуляторов растворяться в воде и перегоняться с водяным паром позволила готовить из консервированных гомо- и гетероматериалов экстракты и отгоны, которые с успехом применяются в клинической практике в виде подкожных, межмышечных, а иногда интравенозных инъекций.

A. Тканевые препараты из гомоматериалов

1. Плацентарный экстракт

а) Приготовление экстракта. Отвешенное количество консервированной, как указано выше, но еще не автоклавированной плаценты, взятой в виде одного куса, отмывается от крови пятикратным погружением в сосуд с водой. После каждого погружения воду в сосуде заменяют свежей. Отмытая плацента измельчается в ступке (ножницами и пестиком) и на каждые десять граммов кашицы прибавляется сто граммов

дистиллированной воды или лучше физиологического раствора. Массу переносят в колбу, перемешивают и оставляют при комнатной температуре (15–20°) один час. Затем колбу с массой нагревают на водяной бане (кастрюля с водой) 25–30 минут, поддерживая в течение этого времени температуру воды в бане 70–80°, после чего фильтруют через бумажный фильтр. Фильтрат нагревают до кипения, кипятят 1–2 минуты и снова фильтруют через фильтровальную бумагу. Полученный экстракт разливают по ампулам. Ампулы запаивают и стерилизуют в автоклаве 1 час при 120°¹.

Экстракт годен не менее 6 месяцев. Ампулы хранятся в прохладном темном месте. Указанный способ приготовления экстракта почти лишает его белков (не более 100 мг белкового азота в литре). Бактериологический контроль ведется по обычным правилам. Автоклавирование и хранение в запаянных ампулах не вызывает образование осадка. Экстракт почти прозрачен и только опалесцирует. Если содержимое ампулы помутнело, то такую ампулу лучше изъять. Чаше всего это явление происходит вследствие того, что кончик ампулы сломал.

б) Применение экстракта. Инъекции экстракта консервированной плаценты делаются под кожу через день или ежедневно по 1–4 см³ 30–35 раз на курс лечения.

Курс инъекций, после перерывов в 1–2 месяца, можно повторять несколько раз. Можно вести лечение только на одних инъекциях. Полезна комбинация инъекций экстракта с имплантацией тканей. Обычно институт делает на курс инъекций одну-две имплантации. Инъекции почти безболезненны². Жалобы на боль зависят обычно от тупой иглы или от очень быстрого введения раствора; но если при острой игле есть чувствительность, то прибегают к предварительной инъекции полпроцентного новокаина. Иногда боль зависит от того, что по неопытности впрыскивающий ведет иглу горизонтально под самой кожей и втыкает кончик иглы сзади в самую кожу; игла должна идти косо в подкожную клетчатку.

2. Экстракты из других органов человека

¹ Нижеприведенная методика, приготовления экстрактов и отгонов достаточна для практических целей. Лаборатории, желающие иметь сведения по стандартизации состава тканевых препаратов, могут их получить из производственной лаборатории Украинского экспериментального института глазных болезней имени академика В. П. Филатова.

² Вместо дистиллированной воды при приготовлении экстрактов лучше брать физиологический раствор, что делает инъекции безболезненными.

При приготовлении экстрактов из органов и тканей трупа (кожи, яичка, мышцы, мозга, печени, селезенки) пользуются в основном той же методикой: ткани консервируют, настаивают с водой, вытяжки кипятят, фильтруют и автоклавируют. Небольшие изменения, зависящие от особенностей тканей, из которых готовится экстракт, касаются самой техники изготовления. Так, например, при изготовлении экстракта из консервированной кожи ее лучше всего пропускать через мясорубку. Настаивание кожи с дистиллированной водой или лучше физиологическим раствором ведется на холоде в течение 10 часов. Полученная вытяжка сначала отфильтровывается через бумажный фильтр от ткани, затем фильтрат нагревается и кипятится 2–3 минуты и снова фильтруется через фильтровальную бумагу. Стерилизацию ведут в запаянных ампулах, в автоклаве (1 час при 120°).

Экстракты пригодны для употребления по меньшей мере 6 месяцев.

3. Приготовление и применение препарата из подкожной жировой клетчатки человека

Подкожная жировая клетчатка человека может быть получена от трупа; ее вырезают вместе с кожей, сохраняя указанные в инструкции № 1 условия. Консервируется при температуре 2–4° выше нуля в течение не менее 6 суток. После консервирования отделяется кожа, которая может быть использована для имплантации, а подкожная жировая клетчатка поступает для выделения из нее жира.

Подкожная жировая клетчатка (гомо) может быть получена от живого донора при операции; аутогенную подкожную жировую клетчатку можно получить у самого пациента; она вырезается без резекции кожи.

Вытапливание жира производится на водяной бане при температуре 70–90° без добавления воды. Собираемый в процессе вытапливания жир фильтруется через плотный бумажный фильтр на воронке для горячего фильтрования (при температуре 40–50°). В фильтрате выпадает осадок твердых триглицеридов, а поэтому при разливании жира в ампулы (и при инъекциях) следует его подогреть до состояния прозрачности; для этого бывает достаточно нагревание до 40°. Ампулы запаивают и автоклавируют в течение одного часа при температуре в 120°. Стерильные ампулы сохраняют в прохладном темном месте. Препарат сохраняет годность не менее 6 месяцев.

Количество инъекций на курс лечения – 30 по 1–2 см³ через 1–2 дня. Повторные курсы через 2–3 месяца.

Жир вводят парентерально, межмышечно и под кожу. Легко переносится больными, быстро рассасывается без каких-либо осложнений и инфилтратов.

Б. Тканевые препараты из гетероматериалов

1. Экстракт из кожи животных

а) Приготовление экстракта. Консервированную в течение 6–7 суток при 2–4° кожу с помощью бритвы освобождают от шерсти, обмывают дистиллированной водой, слегка обсушивают фильтровальной бумагой и измельчают ножницами или пропускают через мясорубку. Отвешенное количество измельченной кожи помещают в колбу, прибавляют 10-кратное количество (от веса кожи) дистиллированной воды или лучше физиологического раствора и оставляют настаиваться на холоде (при 2–4° выше нуля) в течение 10–12 часов. Полученную вытяжку освобождают от ткани фильтрованием через бумажный фильтр. Фильтрат нагревают, кипятят 2–3 минуты, повторно фильтруют через бумажный фильтр и разливают по ампулам. Ампулы запаивают, помещают в автоклав и выдерживают в нем 1 час при 120°.

Полученный экстракт прозрачен, не содержит осадка и только слегка опалесцирует. Бактериологический контроль экстракта обязателен и ведется по известным правилам. Экстракт пригоден для употребления в течение по меньшей мере 6 месяцев.

б) Применение экстракта. Инъекции экстракта из консервированной гетерокожи делаются под кожу ежедневно или через день по 1–2 см³. На курс лечения 25–30 инъекций. Повторные курсы инъекций проводятся после месячного-двухмесячного перерыва, комбинируя инъекции экстракта с имплантациями (1–2 имплантации на курс).

2. Экстракт из мышечной ткани

а) Приготовление экстракта. Отвешенное количество консервированной, как указано выше, мышечной ткани обмывают дистиллированной водой и мелко измельчают ножницами. Массу переносят в колбу, прибавляют 10-кратное количество физиологического раствора и, перемешивая время от времени, оставляют настаиваться при комнатной температуре 1 час. Затем колбу с массой нагревают 30 минут на водяной бане, температура которой в течение этого времени колеблется в пределах 70–80°, после чего освобождают полученную таким образом вытяжку от ткани путем фильтрования через бумажный фильтр. Фильтрат нагревают, кипятят 2–3 минуты и снова фильтруют через фильтровальную бумагу. Экстракт разливают по ампулам, последние запаивают и стерилизуют в автоклаве при 120° в течение одного часа.

б) Применение экстракта. Экстракт из мышечной гетероткани при-

меняется в виде подкожных инъекций по 1–2 см³ ежедневно или через день. На курс 25–30 инъекций. Повторные курсы проводят после месячного перерыва, комбинируя инъекции экстракта с имплантацией тканей.

3. Экстракт из других гетероматериалов

Приготовление и применение экстрактов из других гетерогенных тканей (селезенки, яичка, брюшины, мозга, нервов и пр.) коровы, теленка, овцы, свиньи, кролика и т. д. аналогично вышеизложенному.

Применение экстрактов и гетеротканей, как показали наблюдения, не вызывает анафилактических явлений даже при длительных перерывах.

4. Приготовление отгона из гетеротканей

Кожа, мышечная ткань, селезенка и другие ткани животных после консервации па холоде в течение 6–7 суток обмываются дистиллированной водой и пропускаются через мясорубку. Кожа предварительно с помощью бритвы освобождается от шерсти.

100 граммов измельченной ткани помещают в круглодонную колбу емкостью 750 см³, прибавляют 50 см³ дистиллированной воды, взбалтывают и закрывают пробкой с двумя отверстиями. В одно отверстие плотно вставлен каплеуловитель, а в другое – стеклянная трубка, почти доходящая до дна колбы. Конец этой трубки, выступающий над пробкой, изогнут под прямым углом; в ту же сторону слегка изогнут второй конец трубки, опущенный в колбу. Закрытая таким образом колба с тканью погружается в горячую воду, нагретую до 70–80° и выдерживается при этой температуре 30 минут. Колбу вынимают из воды и, установив ее на треножнике с асбестовой сеткой, присоединяют конец вставленного в колбу каплеуловителя к конденсационной трубке холодильника. Наружный конец опущенной в колбу трубки посредством резиновой трубки соединяют с кипятильником. В случае отсутствия кипятильника парообразователем может служить 1–2-литровая колба, наполненная до половины водой и закрытая пробкой, со вставленными в нее двумя трубками. Одна прямая трубка, выступающая над пробкой на 50–70 см, является предохранительной трубкой, а из второй, согнутой под прямым углом, пар поступает в перегонную колбу.

Перегонку с паром ведут с умеренной скоростью. Во время перегонки колбу с тканью слабо нагревают; удобно для этого пользо-

ваться пламенем спиртовой лампочки. Перегонку прекращают, когда в приемнике собираются 500 мл дистиллята. Полученный дистиллят разливают по стеклянным ампулам.

Последние запаивают и стерилизуют в автоклаве 1 час при 120°¹.

Бактериологический контроль дистиллятов ведется по обычным правилам. При хранении в прохладном затемненном месте, лечебное действие тканевых отгонов не теряется в течение более 6 месяцев.

Инъекции тканевых отгонов делают под кожу по 1–2 см³ ежедневно или через день. На курс лечения 25–30 инъекций. Курсы лечения повторяют после месячного-двухмесячного перерыва, комбинируя с подсадками (1–2 на курс).

5. Приготовление и применение экстрактов из консервированных листьев (алоэ и других растений)

Срезав листья алоэ (столетника – *Aloe arborescens*), кладут их на тарелку и ставят в полную темноту на 12 суток при температуре 4–8° выше нуля или пользуются для консервации мешочками из черной бумаги.

По истечении срока консервации листья обмывают, измельчают ножницами и разминают в ступке пестиком.

На 10 граммов массы прибавляется 50 граммов дистиллированной воды или лучше физиологического раствора. Кашица при помешивании оставляется на 1–2 часа при комнатной температуре. После этого она нагревается до легкого кипения (1–2 минуты). Масса профильтровывается сквозь марлю, кипятится 2 минуты, фильтруется еще раз сквозь фильтровальную бумагу. Разливка – по ампулам, которые запаиваются и автоклавируются при 120° 1 час.

Бактериологическая проверка по обычным правилам. Хранение в прохладном темном месте. Действие экстракта не теряется, по меньшей мере 6 месяцев.

Впрыскивание производится ежедневно под кожу 1–4 см³, если нужно, с предварительной инъекцией полпроцентного новокаина. Количество впрыскиваний – от 25 до 35 на курс. Повторять курс можно через месяц.

¹ Для устранения болезненности при инъекциях отгон делают изотоничным, прибавляя на каждые 100 мл отгона 0,85 грамма химически чистого хлористого натрия.

Примечание. При туберкулезе легких и гортани и при ирригативных формах скрофулеза применение инъекций экстрактов из плаценты или алоэ надо начинать с малых доз (0,2 см³), постепенно повышая их. То же относится и к тканевой терапии лепры. Имплантации при этих заболеваниях проводятся в уменьшенной дозировке и при том после 10–12 инъекций.

6. Приготовление отгона из лиманной грязи (пелоидодистиллат)

Лиманная грязь является весьма ценным природным источником биогенных стимуляторов. Как упомянуто выше, лечебное действие грязей обусловлено теми биогенными стимуляторами, которые организмы, принимавшие участие в образовании грязей, накопили в себе перед гибелью.

Из лиманных грязей можно приготовить несколько лечебных препаратов: грязевый экстракт, отжим и грязевый отгон.

Приготовление отгона из грязи. 200 граммов грязи помещают в колбу емкостью 750 см³, прибавляют 50 см³ дистиллированной воды, взбалтывают 5–10 минут. Колбу соединяют с холодильником Либиха и пропускают водяной пар, подвергая, таким образом, содержимое колбы перегонке с водяным паром. Как только в приемнике соберется 120 см³ дистиллята, перегонку с водяным паром прекращают. При такой перегонке происходит гидролиз сернистого железа, содержащегося в грязи, вследствие чего дистиллят (отгон) содержит сероводород и серу. В большинстве случаев сера в отгоне находится в состоянии столь большой дисперсности, что не задерживается обычным фильтром. Длительное нагревание отгона для укрупнения осадка серы вызывает потерю части летучих веществ. Для избежания потери летучих веществ отгон помещают во флакон с хорошо подобранной пробкой (стеклянной или резиновой) и оставляют на 2–3 дня. Отгон после отстаивания фильтруют, осторожно нагревают до удаления сероводорода (проба свинцовой бумагой) и разливают по ампулам. Запаянные ампулы выдерживают в автоклаве при 120° в течение одного часа. Бактериологический контроль ведется по обычным правилам. При хранении в прохладном и темном месте лечебное действие грязевого отгона не теряется.

Инъекции грязевого отгона делаются под кожу ежедневно по 1–4 см³ 30–35 раз на курс лечения.

Лабораториями института получены активные препараты из грязей Куяльницкого (Одесса) и Сакского (Крым) лиманов. Отгоны из других грязей должны быть испытаны на биологическую активность.

7. Приготовление и применение рыбьего жира

Рыбий жир давно уже применялся рядом авторов парентерально. Рыбий жир, по мнению академика В. П. Филатова, обладает целебными свойствами, главным образом благодаря тем биогенным стимуляторам, которые переходят в него из «переживающей» печени трески в процессе ее обработки до выделения из нее жира. Это мнение, высказанное более 10 лет тому назад, нашло подтверждение как в клинике, так и в лабораторных исследованиях.

Обычный аптечный жир разливают по герметическим склянкам или ампулам, которые запаиваются. Посуда должна быть предварительно нейтрализована, высушена, простерилизована. Ампулы стерилизуются в автоклаве при 120° 1 час; при этом может появиться помутнение содержимого. Перед инъекцией ампулы нагревают до 40°. Практично и вполне достаточно рыбий жир тиндализовать в ампулах или склянках. Тиндализация рыбьего жира производится 3 дня по одному часу при 70°. Стерилизованные ампулы или склянки сохраняют в темноте в прохладном помещении.

Рыбий жир вводится в организм обычно путем инъекций его межмышечно:

1. Ампулы нагревают до температуры тела.

2. Линию, проведенную между остью подвздошной кости и верхним концом межягодичной складки, делят на три части и производят инъекцию в точке между наружной и средней третью. Повторно инъекции делаются по соседству.

3. Игла для межмышечных инъекций рыбьего жира должна быть достаточно длинной (не менее 6 см), чтобы она проникла в мышцу, а не только в подкожную клетчатку. Для лиц с толстым жировым слоем игла должна быть длиннее (7 см). Иглу нужно вводить строго перпендикулярно к поверхности кожи. Инъекции делаются поочередно с одной и с другой стороны туловища.

4. Пройдя иглой вглубь на 6 см, убеждаются потягиванием за поршень в отсутствии крови; выпустив из шприца нужное количество жира, быстрым движением извлекают иглу.

Никоим образом недопустимо выпускать жир в подкожную клетчатку во избежание инфильтратов; как при введении иглы, так и при выведении ее не следует нажимать на поршень.

5. После инъекции производят легкий массаж этого участка кожи в течение 2–3 минут и назначают профилактически тепло во избежание инфильтратов.

6. Инъекции делают по 1–2 см³ через 1–2 дня.

Курс лечения 30 инъекций. Курс инъекций можно повторять через два-три месяца.

Инструкция № 2

по приготовлению и применению тканевых препаратов в виде микроклизм, для внутреннего и наружного употребления

Имеется возможность применения тканевых препаратов в виде микроклизм. При таком способе биогенные стимуляторы всасываются слизистой оболочкой прямой кишки и проходят в геморроидальные вены, а потом в ток крови, минуя систему воротной вены, в печень. Этот путь можно рассматривать как «парентеральный». Микроклизмы удобны в тех случаях, когда инъекции почему-либо невыполнимы: особенно микроклизмы удобны в детской практике.

Для примера ниже приведены методики приготовления и техника применения микроклизм из плаценты, экстракта алоэ и рыбьего жира.

Аналогичным путем готовят и применяют микроклизмы из других консервированных тканей.

I. Микроклизмы

А. Из рыбьего жира

В резиновый баллончик (детскую клизму) набирают 1–2 чайные ложки рыбьего жира, 2 чайные ложки теплой воды и взбалтывают. Наконечник баллона смазывают жиром; больного укладывают на левый бок и вводят в прямую кишку наконечник на глубину 5–8 см; сильно сдавив баллон, выпускают содержимое баллона. После этого больной должен пролежать 5 минут, чтобы удержать клизму.

Дозировка: для детей до 5 лет – половина чайной ложки рыбьего жира, от 5 до 10 лет – 1 чайная ложка, для взрослого – 2 чайные ложки.

Б. Из экстракта алоэ

Консервация и приготовление такие же, как и для инъекций, только вместо автоклавирования можно проводить кипячение. Прокипяченный и охлажденный экстракт набирают в детскую клизму и поступают в дальнейшем, как указано выше.

Дозировка: для детей до 5 лет – 1 чайная ложка экстракта и 2 чайные ложки теплой воды; от 5 до 10 лет – 2 чайные ложки экстракта, и 2 чайные ложки теплой воды; для взрослых – 2 чайные ложки экстракта и 3 чайные ложки теплой воды.

В. Из плаценты

Пять граммов плаценты (консервированной 7 суток па холоде) растирают в ступке и добавляют 50см³ воды (лучше кипяченой), оставляют на 1 час при комнатной температуре для экстрагирования,

затем эту массу кипятят 2–3 минуты и профильтровывают через марлю; фильтрат снова кипятят две минуты и сохраняют прокипяченный экстракт на холоде при температуре 6–8 градусов выше нуля. Перед употреблением берут необходимое количество экстракта и еще раз кипятят. Вводят с помощью резинового баллона охлажденный экстракт так же, как рыбий жир и экстракт алоэ.

Дозировка: для детей до 5 лет – 1 чайная ложка экстракта плаценты и 3 чайные ложки теплой воды; для детей до 10 лет – 2 чайные ложки экстракта и столовую ложку теплой воды; для взрослых – 4 чайные ложки экстракта и столовую ложку теплой воды.

Микроклизмы (из рыбьего жира, экстракта алоэ и плацентарного экстракта) можно ставить ежедневно или через день. На курс 20–30 клизм. Желательно ставить перед сном, после опорожнения кишечника. Повторные курсы – через три недели.

II. Глазные капли и примочки из алоэ

Экстракт из консервированных листьев алоэ для глазных капель, для тампонов, для примочек и для носовых капель готовится так же, как и для инъекций, но доза иная, а именно: на 5 граммов листьев берут 100 см³ дистиллированной воды. Этот экстракт разливают во флаконы по 50 и 100 см³, и после автоклавирования сохраняют на холоде и в темноте. Оставшийся во флаконе экстракт нужно перед употреблением прокипятить.

Капли назначаются 2–3 раза в день по 2–3 капли.

Для полоскания рта можно ограничиться только кипячением экстракта без автоклавизации.

Отгон грязи применяется в той же дозировке.

III. Для внутреннего употребления

1. КАПЛИ

А. Экстракт алоэ

Для внутреннего употребления в виде капель экстракт алоэ готовится *ex tempore* по той же методике, как и для инъекций, но делается более концентрированным. На 10 граммов консервированных в темноте при 4–8° листьев алоэ (*Aloe arborescens*) берут 30 граммов дистиллированной воды.

Полученный после повторного кипячения и фильтрования прозрачный экстракт не подвергается автоклавированию, а разливается во флаконы емкостью в 30–50 см³ и сохраняется на холоде в темноте. Через пять дней в случае помутнения экстракта его можно снова прокипятить и подвергнуть фильтрации. Экстракт алоэ назначается по 20–25 капель 2–3 раза в день за полчаса до еды.

Когда требуется, чтобы экстракт для внутреннего употребления мог выдержать без изменений более длительный срок хранения, его готовят с добавкой спирта. На каждый литр приготовленного как указано экстракта прибавляют 200 см³ 96% спирта (ректификата) и в случае появления мути фильтруют.

Такой экстракт назначается по 20–25 капель на прием 2–3 раза в день.

Б. Отгон из лиманной грязи (пелоидодестиллят)

Отгон из лиманной грязи для внутреннего употребления в виде капель готовится так же, как для инъекций. Полученный отгон разливают по флаконам емкостью в 50 см³ и хранят в хорошо закупоренных флаконах в прохладном месте не более одного месяца. Капли назначаются 2–3 раза в день по 25–30 капель на прием.

2. ПОРОШКИ

Тканевые препараты как алоэ, так и плаценты можно применять в виде порошков. Приготовление порошков ведется двумя способами.

1. Порошки можно готовить из сухих экстрактов. Для приготовления по этому способу 60% экстракт (т. е. экстракт, для приготовления которого на 50 граммов консервированной ткани было взято 100 см³ воды) обезвоживается путем выпаривания на водяной бане досуха. Полученный после выпаривания остаток измельчается в стерильных условиях.

2. По второму способу порошки готовят прямо из консервированных тканей. Ткань, обогащенная в процессе консервации биогенными стимуляторами, разрезается на небольшие кусочки весом 3–5 граммов и высушивается в сушильном шкафу при 50–60°. Сухая ткань измельчается в стерильных условиях в порошок.

Порошки хранят в фаянсовых закрытых баночках. Порошки применяются при лечении глазных и общих болезней.

Доза порошков для внутреннего употребления, изготовленных по первому способу: для алоэ – 0,01–0,02 грамма (смешивая с десятикратным количеством сахара), для плаценты – 0,03–0,05 грамма на прием 2–3 раза в день.

Доза порошков, приготовленных по второму способу: для алоэ – 0,3–0,5 грамма (в смеси с сахаром), для плаценты – 1–2 грамма на прием по 2–3 раза в день.

3. МАЗИ

Препараты из консервированных тканей применяются также в виде мазей и взвесей (суспензий) с маслом (миндальным, персиковым или касторовым). Мази и взвеси готовят из порошков алоэ или плаценты.

Для приготовления мазей изготовленные, как указано выше, порошки алоэ или плаценты предварительно стерилизуют в автоклаве. Стерилизация порошков в автоклаве ведется в герметически закрытой посуде. Мази готовят в стерильных условиях. Содержание тканевых препаратов в мазях составляет 3–5%.

Для приготовления взвесей порошки из сухих консервированных тканей растирают с маслом и полученную суспензию стерилизуют в автоклаве.

Мази и взвеси применяют при лечении глазных болезней (язвы и эрозии роговицы), а также при язвах, ранах и экземах кожи.

Список основных работ по тканевой терапии

1933 г.

ФИЛАТОВ В. П. «Несколько соображений по поводу пересадки роговицы» («Советский вестник офтальмологии», т. II, кн. 2, стр. 141).

1937 г.

ФИЛАТОВ В. П. «От оптической пересадки роговицы к лечению кератитов и некоторых заболеваний кожи методом тканевой трансплантации» («Вестник офтальмологии», т. 11, вып. 3, стр. 195–310).

1945 г.

ФИЛАТОВ В. П. «Оптическая пересадка роговицы и тканевая терапия». Монография (Медгиз СССР).

1946 г.

ФИЛАТОВ В. П. и сотрудники Украинского института глазных болезней – инструкции по изготовлению и применению тканевых препаратов для лечения биогенными стимуляторами, Одесса.

ФИЛАТОВ В. П., БИБЕР Б. А. и СКОРОДИНСКАЯ В. В. «Об одном новом источнике биогенных стимуляторов» («Офтальмологический журнал» № 1, стр. 7–12).

СКОРОДИНСКАЯ В. В. «Лечебное значение консервированных в темноте листьев алоэ» («Сборник научных работ Украинского экспериментального института глазных болезней»).

Юбилейный сборник трудов Украинского института глазных болезней. Москва, Медгиз.

Юбилейный сборник Украинского института глазных болезней. Одесса.

ФИЛАТОВ В. П. «По поводу тканевой терапии» («Врачебное дело», № 11–12).

ФИЛАТОВ В. П. и СКОРОДИНСКАЯ В. В. «Тканевая терапия при каждом лейшманиозе» («Врачебное дело», № 11).

ФИЛАТОВ В. П., КИРШФЕЛЬД И. П. СКОРОДИНСКАЯ В. В., ШЕВАЛЕВ В. Е. «Тканевая терапия проказы» («Медицинский журнал Академии наук УССР, т. XVI, стр. 371–389»).

1948 г.

ФИЛАТОВ В. П. «Тканевая терапия» (Госиздат Узбекской ССР. Ташкент).

ФИЛАТОВ В. П. «Оптическая пересадка роговицы и тканевая терапия» (Госмедиздат УССР).

БИБЕР В. А., СКОРОДИНСКАЯ В. В. и ФАРБЛАН Н. М. «Химические изменения в составе экстрактов из листьев алоэ в связи с процессом консервации их» («Врачебное дело» № 4).

ФИЛАТОВ В. П. и БИБЕР В. А. «К вопросу о природе биогенных стимуляторов переживающих растительных тканей» (Доклады Академии наук СССР, т. XIII, № 2, стр. 259).

1949 г.

ФИЛАТОВ В. П. «Основы тканевой терапии» (журнал «Хирургия»).

ФИЛАТОВ В. П. и БИБЕР В. А. «Препараты из консервированной плаценты» («Врачебное дело» № 10).

Ученые записки Украинского института глазных болезней, т. I, Одесса.

1950 г.

ФИЛАТОВ В. П. «Тканевая терапия» (журнал «Клиническая медицина» № 1).

ФИЛАТОВ В. П. «Возвращение зрения» (Лекция, читанная в Обществе по распространению политических и научных знаний, Москва).

ФИЛАТОВ В. П. «Тканевая терапия» (журнал «Наука и Жизнь» № 8).

ФИЛАТОВ В. П. «Тканевая терапия» (сборник «И. В. Сталину ученые Академии наук УССР»).

КАЛЬФА С. Ф. и ШЕВАЛЕВ В. Е. «В. П. Филатов» (Одесса).

Список авторов

Беккер М.Л.	591
Билинкис С.Я.	277
Богатырева Е.В.	403
Бродский Б.С.	27
Бурцева К.В.	469
Бутовецкий Л.Д.	359
Васенева О.М.	163
Гончаренко С.Н.	421
Готье Э.	41
Грузина Е.А.	735
Джахангиров М.	519
Джибладзе Н.В.	453
Драгомирецкий Г.А.	199
Ершкович И.Г.	225
Журавлева Т.П.	611
Ильницкий А.Н.	663
Карпова Е.И.	503
Клинова И.И.	239
Коган П.З.	583

Кониева А.А.	121
Курьшева К.А.	267
Леонова К.И.	487
Лозинский М.Д.	335
Машкевич-Медреш Э.И.	213
Медведицын Г.П.	291
Минушкин О.Н.	699
Мучник С.Р.	757
Намсарайжаб Дамча	649
Никифоровский М.П.	255
Ольшанецкая Р.Л.	621
Орункаева Ф.М.	571
Пахомов Д.В.	145
Перевозчиков П.А.	63
Полуйко К.И.	537
Прянишникова Н.Т.	633
Рами Нтефе	181
Ротанов С.В.	345
Савицкий В.Н.	305
Странадко Е.Ф.	721
Течиева С.Г.	99
Тиндитник В.С.	439
Филатов В. П.	17
Хорошманенко Н.Я.	549
Якименко Ю.В.	377

Для заметок

Для заметок

Для заметок

Для заметок

Для заметок

Для заметок

Для заметок

Для заметок

Для заметок

Для заметок

Компьютерная верстка: Печатное бюро «Модуль»
М. Курбанов, М. Елецкова
Корректор: Н. Алексеева
Дизайн обложки: М. Курбанов
Подписано в печать 26.11.2021. Формат 70 x100/16. п.л. 51,25
Тираж 1000 экз. Бумага офсетная. Гарнитура «Myriad Pro».
Изготовлено ООО Печатное бюро «Модуль»
pbmodul.ru