

к сказанному необходимо отметить, что наиболее информативные признаки оказывают влияние на ГК с меньшим порядковым номером и информативность прямо пропорциональна факторной нагрузке.

Таким образом, наиболее информативными признаками при развитии 4-часовой ишемии в порядке уменьшения являются: pO_2 голени, pO_2 бедра, и вазоактивные метаболиты – TxB_2 , $ET-1$, $LT C_4/D_4/E_4$, 6-keto-Pg $F_{1\alpha}$, PGE_2 , которые в сумме объясняют около 60% всей изменчивости экспериментальных данных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гланц С. Медико-биологическая статистика: Пер. с англ. М.: Практика, 1999. 459 с.
2. Камышников В. С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике: Беларусь, 2000. 495 с.
3. Кузнецов М. Р., Кошкин В. М., Комов К. В. Современные аспекты диагностики, профилактики и лечения реперфузионного синдрома // Ангиология и сосудистая хирургия. 2006. Т.12, № 1. С. 133–142.
4. Лакин Г. Ф. Биометрия. М.: Высшая школа. 1994. 352 с.

5. Пасечников В. Д., Тацый Ю. П., Ивашкин В. Т. и соавт. Оценка эффективности гемосорбции при реперфузионных повреждениях печени // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 1996. № 3. С. 66–69.

**V. I. SERGIENKO,
V. I. ONOPRIEV, E. A. PETROSJAN,
I. M. LAJPANOV, L. V. GORBOV**

SEARCH OF INFORMATIVE ATTRIBUTES AT A SYNDROME OF AN ISCHEMIA OF THE MEMBER WITH APPLICATION OF THE FACTORIAL ANALYSIS

On 44 dogs with application of methods factorial analysis it is shown, that the most informative attributes at development of a 4-hour ischemia by way of reduction are: hip's pO_2 , and vasoactive metabolites - thromboxane B_2 , endothelin -1 total fraction of leukotriene $C_4/D_4/E_4$, prostacyclin Flot and prostaglandin E_2 .

**В. И. СЕРГИЕНКО, В. И. ОНОПРИЕВ,
Э. А. ПЕТРОСЯН, Х. И.-Х. М. ЛАЙПАНОВ, Л. В. ГОРБОВ**

ПОСТРОЕНИЕ ИНТЕГРАЛЬНОГО КРИТЕРИЯ ТЯЖЕСТИ СОСТОЯНИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ ПРИ СИНДРОМЕ ИШЕМИИ КОНЕЧНОСТИ С ПОСЛЕДУЮЩЕЙ РЕПЕРФУЗИЕЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ФАКТОРНОГО АНАЛИЗА

*Кафедра оперативной хирургии и топографической анатомии
Кубанского государственного медицинского университета*

Повреждения, вызванные ишемией-реперфузией, являются комплексными, часто встречающимися в практике врачей разных специальностей [4]. Неудовлетворительные результаты лечения больных с ишемией нижних конечностей диктуют настоятельную необходимость совершенствования методов лечения этой патологии.

В развитии синдрома ишемии-реперфузии скелетных мышц принимают участие молекулярные механизмы, в круг которых включены генерация свободных радикалов кислорода, реакция эндогенных антиоксидантов, высвобождение медиаторов воспаления, обеспечивающих системный ответ [11].

Для коррекции нарушенного метаболизма при синдроме ишемии-реперфузии скелетных мышц используют, в частности, гемокарбоперфузию на углеродистых сорбентах.

Возможным путем повышения эффективности гемокарбоперфузии является модификация гемосорбентов, позволяющая целенаправленно влиять на их физико-химические свойства, изменяя химический характер поверхности и (или) придавая сорбентам ряд дополнительных свойств [9, 10].

Целью настоящего исследования являлась ин-

тегральная оценка эффективности применения гемокарбоперфузии на модифицированном натрия гипохлоритом гемосорбенте СКН-1К для лечения синдрома ишемии-реперфузии конечности.

Для комплексной всесторонней оценки эффективности применения гемокарбоперфузии на модифицированном сорбенте при синдроме ишемии-реперфузии конечности нами применен многомерный статистический анализ.

Преимуществом многомерных методов анализа является возможность объединить в одном или нескольких показателях динамику многих первичных данных, изучаемых в рамках всего исследования.

Патофизиологическое обоснование применения тех или иных методов лечения зачастую проводится с использованием интегральных критериев, позволяющих объективно оценить функциональное состояние больных и динамику заболевания. Учитывая обилие противоречивых литературных данных по данному вопросу [2, 6], разработка комплексного подхода к оценке эффективности применения модифицированных гемосорбентов для лечения синдрома ишемии-реперфузии является актуальной проблемой.

Материалы и методы исследования

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

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

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

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

Модель синдрома острой ишемии-реперфузии создавали [7] путем наложения турникета на выделенный сосудистый пучок экспериментальной конечности проксимальнее отхождения глубокой артерии бедра до пальпаторной констатации отсутствия периферической пульсации на конечностях в дистальном направлении от места наложения турникета. Реперфузию конечности проводили через 4 часа посредством снятия турникета.

Через 3 часа после начала реперфузии производили гемокарбоперфузию продолжительностью 1 час трижды в течение 72 часов. Гемокарбоперфузия производилась на аппарате УАГ-01, объем использованного сорбента – 75 мл, скорость – 80–92 мл/мин. Подключение осуществлялось по веновенозному контуру. Для предотвращения тромбообразования до гемосорбции внутривенно вводили гепарин в дозе 500 ед./кг. По окончании гемосорбции действие гепарина нейтрализовали внутривенным введением протаминсульфата из расчета 1,5 мл на 1 мг гепарина (5000 ед./мл).

Выживаемость животных регистрировали в течение 72 часов от начала первой гемосорбции.

Парциальное напряжение кислорода (pO_2 , мм рт. ст.) определяли в скелетных мышцах бедра и голени ишемизированной конечности методом игольчатой полярографии с помощью микроэлектрода типа Clark. Для

оценки процессов пероксидации липидов определяли первичные (ИДС и ДК), вторичные (ТК, ОДК, МДА) и конечные продукты перекисного окисления липидов (ШО) плазмы и эритроцитов [3].

Содержание вазоактивных эйкозаноидов (тромбоксана B_2 (TxB_2) пг/мл, 6-кето-простаглицлина $F_{1\alpha}$ (6-keto-Pg $F_{1\alpha}$) пг/мл, простаглицлина E_2 (Pg E_2) пг/мл), лейкотриенов (ЛТ) $C_4/D_4/E_4$ пг/мл и эндотелина-1 фмоль/мл определяли иммуноферментным методом модификации ELISA на наборах фирмы «Amersham International» (США). Забор крови для анализов осуществляли дистальнее места наложения турникета на сосудистый пучок в нижней трети бедра ишемизированной конечности.

Модификация гемосорбента натрия гипохлоритом осуществлялась по методике Э. А. Петросяна и соавт. [8].

Для обеспечения возможности адекватного проведения множественных сравнений все результаты исследования были обработаны методом дисперсионного анализа, устойчивого к умеренным отклонениям распределений признаков от нормального (Гауссова) распределения [1, 5].

Для изучения закономерностей функционирования системы гомеостаза и построения интегральных критериев оценки динамики патологического процесса был использован один из методов факторного анализа – метод главных компонент (ГК).

Для комплексной интегральной оценки динамики лечения были применены математические методы исследования, которые включали определение координаты центра группы интактных животных (ЦГИЖ) в пространстве ГК и расчет евклидовых расстояний от него до точек, характеризующих положение всех животных на все сроки исследования в этом пространстве. Изучение евклидовых расстояний в исходном пространстве признаков сильно осложнено его неортогональностью (косоугольностью), что в значительной степени усложняет расчет. Так как пространство ГК является ортогональным и в целом сохраняет структуру исходных данных, расчет евклидовых расстояний целесообразно проводить в нем. Таким образом,

Величины факторных нагрузок на первые три главные компоненты при анализе динамики лечения животных с синдромом ишемии-реперфузии

Признаки \ ГК №	1	2	3
1. TxB_2	0,93	0,09	0,11
2. ЭТ-1	0,91	-0,04	0,03
3. ЛТ $C_4/D_4/E_4$	0,89	0,03	0,21
4. 6-keto-Pg $F_{1\alpha}$	-0,72	0,08	0,27
5. Pg E_2	-0,70	0,07	0,13
6. ИДС	0,01	0,98	0,08
7. ТК	0,07	0,83	0,09
8. ДК	0,15	0,81	-0,24
9. МДА	0,19	0,78	0,23
10. ОДК	0,08	0,77	0,07
11. ШО	0,02	0,70	0,09
12. pO_2 голени	-0,06	0,07	0,96
13. pO_2 бедра	0,35	0,05	0,90
Собственные значения	6,76	4,84	1,26
Накопленный % объясненной дисперсии	39,77	68,23	75,64

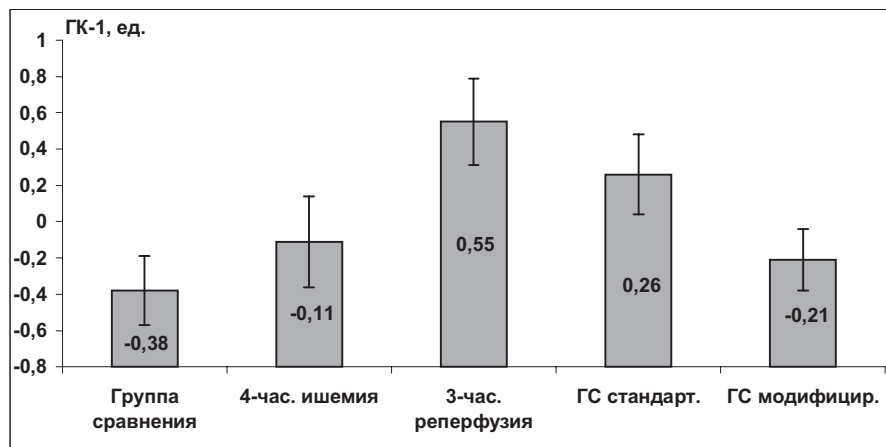


Рисунок 1. Динамика изменения вазоактивного фактора при лечении синдрома ишемии-реперфузии

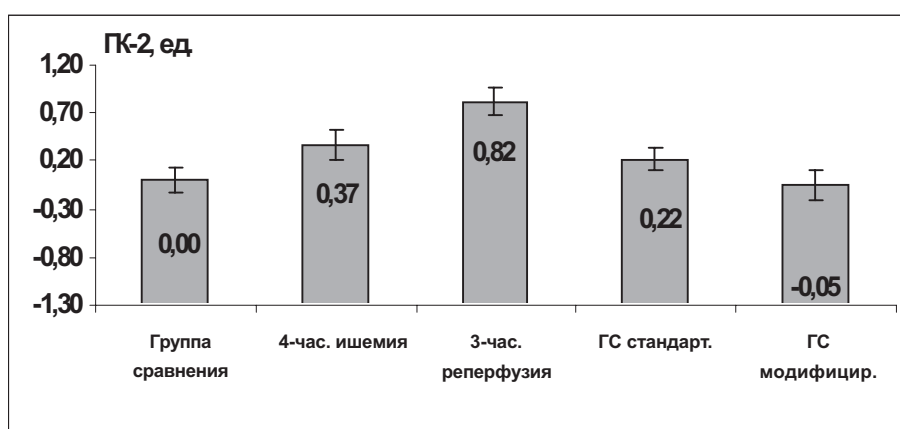


Рисунок 2. Динамика изменения окислительного фактора при лечении синдрома ишемии-реперфузии

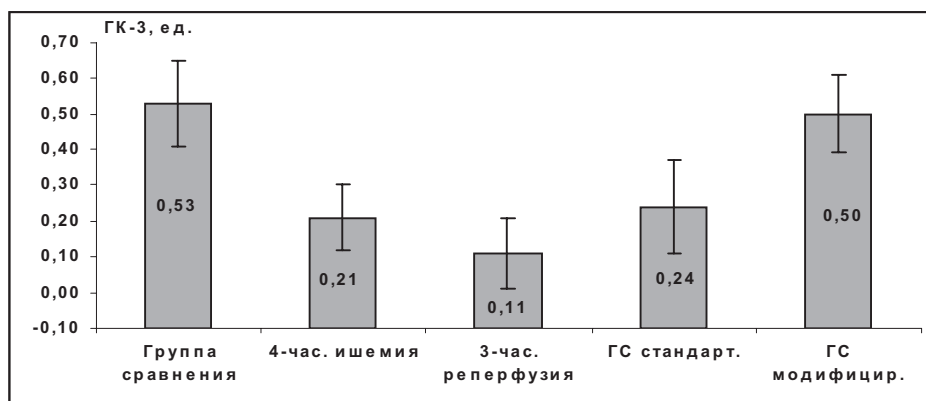


Рисунок 3. Динамика изменения ишемического фактора при лечении синдрома ишемии-реперфузии

становится возможным получить еще один признак, характеризующий интегральное отличие животного от состояния условного здоровья. Построение евклидовых расстояний проводили в пространстве ГК, обладающем собственным значением, большим 1,0. Затем вновь исследовали достоверность различий полученных расстояний во всех группах животных во все сроки наблюдения от ЦГИЖ с применением дисперсионного анализа.

Наиболее информативными признаками при развитии 4-часовой ишемии в порядке уменьшения являются: pO_2 голени, pO_2 бедра и вазоактивные метаболиты – TxB_2 , ЭТ-1, ЛТ $C_4/D_4/E_4$, 6-keto-Pg $F_{1\alpha}$, PgE_2 , которые в сумме объясняют около 60% всей изменчивости экспериментальных данных.

Для изучения течения заболевания и разработки интегральных критериев оценки качества лечения был проведен факторный анализ с включением

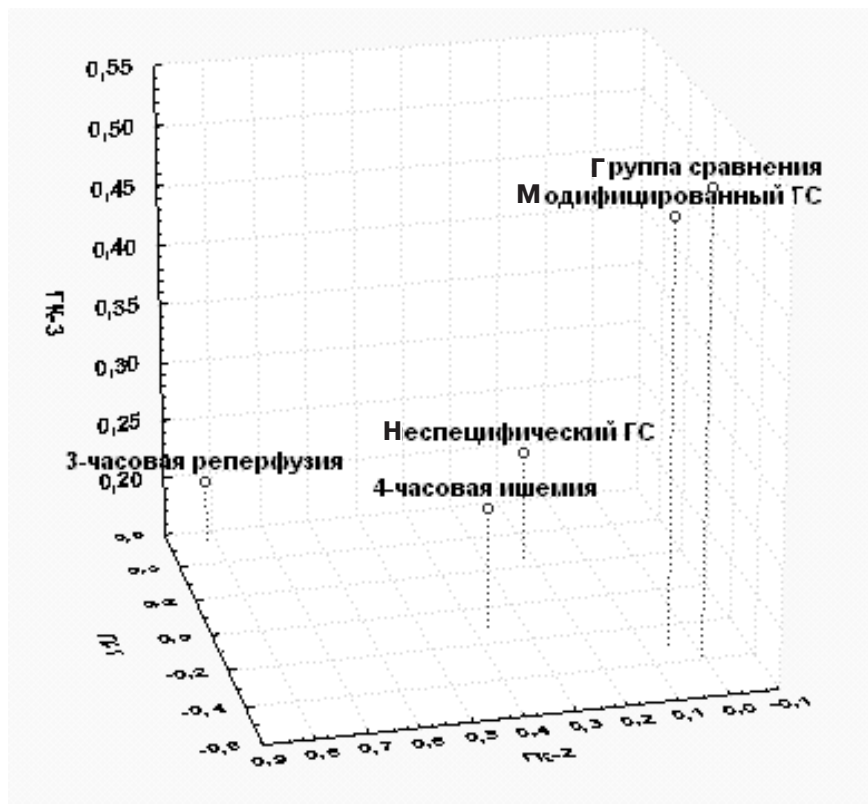


Рисунок 4. Расположение центров групп в пространстве первых трех главных компонент

в статистическое исследование животных всех групп во все сроки наблюдения.

В результате применения факторного анализа были выделены три главные компоненты, характеризующиеся собственными значениями, превышающими единицу. Представленные в таблице результаты свидетельствуют о том, что новые признаки (ГК от 1 до 3) объясняют более 60% всей изменчивости исходных данных.

Поскольку ГК являются новыми искусственно построенными признаками, имеет смысл рассмотреть динамику их величины в процессе развития и лечения ишемии-реперфузии конечности. На величину ГК-1 в наибольшей степени влияют показатели, отражающие концентрацию вазоактивных метаболитов. Поэтому этот латентный фактор можно назвать вазоактивным. Изучение динамики вазоактивного фактора (рис. 1) в ходе лечения с использованием применяемых методов гемокоррекции показало, что у intactных животных его величина составляет $0,38 \pm 0,19$ ед., в то время как у животных с 4-часовой ишемией наблюдается тенденция к его увеличению до $0,10 \pm 0,25$ ед. ($p > 0,05$). После 3-часовой реперфузии величина вазоактивного фактора достигла $0,55 \pm 0,24$ ед. ($p < 0,001$). При проведении гемокарбоперфузии с использованием стандартного сорбента ГК-1 уменьшилась до $0,26 \pm 0,22$ ед., по-прежнему достоверно превышая соответствующий показатель intactных животных ($p < 0,01$), в то время как при использовании модифицированного гемосорбента вазоактивный фактор составил $0,21 \pm 0,17$ ед., достоверно не отличаясь от показателя intactных животных ($p > 0,05$).

На величину ГК-2 оказывают воздействие показатели перекисного окисления липидов. Поэтому этот фактор можно назвать окислительным. Изучение динамики этого фактора (рис. 2) в ходе лечения синдро-

ма ишемии-реперфузии показало, что у intactных животных его величина составляет $0,00 \pm 0,13$ ед., в то время как у животных с 4-часовой ишемией наблюдается его достоверное увеличение до $0,37 \pm 0,16$ ед. ($p < 0,05$).

После 3-часовой реперфузии рост величины этого фактора продолжает увеличиваться, что свидетельствует о резкой интенсификации процессов ПОЛ при реперфузии. При гемокарбоперфузии с использованием стандартного гемосорбента величина ГК-2 начинает снижаться, хотя по-прежнему остается достоверно выше, чем у intactных животных ($p > 0,05$). В то же время при гемокарбоперфузии с использованием модифицированного сорбента величина окислительного фактора снижается до уровня, характерного для intactных животных ($p > 0,05$), что позволяет говорить о снижении степени выраженности окислительного стресса до минимальных значений.

На ГК-3 в нашем исследовании оказывают значимое влияние только два показателя, отражающих снабжение кислородом мышц ишемизированной конечности, – pO_2 голени и pO_2 бедра, в связи с чем этот скрытый фактор можно назвать ишемическим (рис. 3).

Как видно из представленных данных, при 4-часовой ишемии оксигенация мышечных тканей достоверно снижается ($p < 0,05$), и восстановление кровотока (3-часовая реперфузия) по предварительно ишемизированной конечности не приводит к увеличению оксигенации, которая продолжает снижаться даже по сравнению с соответствующим показателем при 4-часовой ишемии ($p < 0,01$). При гемокарбоперфузии на стандартном сорбенте величина ГК-3 несколько увеличивается, но по-прежнему достоверно ниже, чем соответствующий показатель

интактных животных ($p < 0,05$), тогда как при гемокарбоперфузии с использованием модифицированного сорбента величина данного показателя практически возвращается к норме ($p > 0,05$).

Таким образом, наибольшие изменения латентных факторов наблюдаются при 3-часовой реперфузии (рис. 1–3). Последнее отражает тот факт, что восстановление магистрального кровотока после ишемического синдрома не приводит к восстановлению микроциркуляторного звена кровообращения, улучшению оксигенации тканей и нормализации концентрации вазоактивных метаболитов. Вместе с тем продолжается, и даже усиливается, активация перекисного окисления липидов. Кроме того, даже проведение сеанса гемокарбоперфузии на стандартном сорбенте по большинству показателей (ГК-1, ГК-3) не позволяет добиться компенсации имеющихся нарушений.

Изучение средних евклидовых расстояний в пространстве трех главных компонент показало, что у интактных животных среднее расстояние до ЦГИЖ составляет $1,31 \pm 0,48$ ед., в то время как у животных с 4-часовой ишемией – $2,72 \pm 0,42$ ед. ($p < 0,001$). При 3-часовой реперфузии это расстояние еще более увеличивается, достигая $3,45 \pm 0,34$ ед. ($p < 0,001$). При применении гемокарбоперфузии на стандартном сорбенте это расстояние уменьшается в 2,5 раза по сравнению с данным показателем при реперфузии.

Таким образом, построение евклидовых расстояний в пространстве ГК позволяет получить интегральную характеристику динамики процесса выздоровления или приближения к состоянию условного здоровья. Данный подход позволил произвести редукцию исходного 13-мерного пространства признаков сначала к 3-мерному пространству главных компонент, а затем к одному комплексному интегральному признаку – евклидову расстоянию до центра группы интактных животных.

Каждая из «больших» главных компонент, с одной стороны, представляет собой интегральную характеристику, отражающую какой-либо аспект патофизиологических процессов, протекающих в организме при лечении синдрома ишемии-реперфузии конечности. С другой стороны, ЦГИЖ в пространстве главных компонент является точкой, характеризующей состояние условного здоровья. Евклидово расстояние до нее у интактных животных значительно меньше, чем у животных с 4-часовой ишемией. При 3-часовой реперфузии это расстояние еще более увеличивается, что свидетельствует об усилении процессов декомпенсации в организме при восстановлении кровотока в магистральных сосудах. Поэтому динамика расстояния до ЦГИЖ представляет интерес как показатель, характеризующий процесс выздоровления.

При изучении расположения центров групп животных в 3-мерном пространстве ГК (рис. 4) видно, что наиболее близко к группе интактных животных находятся животные 3-й группы после гемокарбоперфузии с использованием модифицированного гемосорбента.

Такое расположение групп в пространстве главных компонент свидетельствует о структурной близости изучаемых показателей у интактных животных и после проведения гемокарбоперфузии с использованием модифицированного гемосорбента.

Исходя из вышесказанного, представляется возможным утверждать, что гемокарбоперфузия с использованием модифицированного гемосор-

бента оказывает системное воздействие на животных с синдромом ишемии-реперфузии, вызывая выраженное восстановление всего комплекса изученных показателей гомеостаза и стабилизацию состояния животных, что проявляется достоверным уменьшением евклидова расстояния до центра группы интактных животных в факторном пространстве.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гланц С. Медико-биологическая статистика: Пер. с англ. М.: Практика, 1999. 459 с.
2. Дынько Ю. В., Павлюченко И. И., Басов А. А. Динамика показателей окислительного стресса и эндогенной интоксикации у нефрологических больных до и после гемодиализа // Вестник интенсивной терапии. 2004. № 5. С. 93–96.
3. Камышников В. С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике. Беларусь, 2000. 495 с.
4. Комаров А. Л., Панченко Е. Л., Деев А. Д. и соавт. Течение перемежающейся хромоты и прогноз больных атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей // Ангиология и сосудистая хирургия. 2000. № 2. С. 9–18.
5. Лакин Г. Ф. Биометрия. М.: Высшая школа. 1994. 352 с.
6. Островский В. К., Алимов Р. Р., Машенко А. В. Лейкоцитарные индексы в диагностике гнойных и воспалительных заболеваний и в определении тяжести гнойной интоксикации // Вестн. хир. им. Грекова. 2003. № 6. С. 102–105.
7. Пасечников В. Д., Тацый Ю. П., Ивашкин В. Т. и соавт. Оценка эффективности гемосорбции при реперфузионных повреждениях печени // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 1996. № 3. С. 66–69.
8. Петросян Э. А., Сергиенко В. И., Сухинин А. А., Захарченко И. С., Петросян Н. Э. Способ модификации углеродных сорбентов: Патент РФ № 2161987 от 20.01.01.
9. Петросян Э. А., Сухинин А. А., Сергиенко В. И. Оценка детоксицирующих свойств гемосорбентов, модифицированных натрия гипохлоритом // Эфферентная терапия. 2001. № 2. С. 34–37.
10. Поконова Ю. В. Активация поверхности углеродных адсорбентов гамма-излучением // Перспективные материалы. 1999. № 2. С. 78–81.
11. Тепляков А. И. и соавт. Роль молекул клеточных адгезивных и цитокинов в регуляции межклеточных взаимодействий при атеросклерозе // Ангиология и сосудистая хирургия. 1999. № 3. С. 11–15.

**V. I. SERGIENKO, V. I. ONOPRIEV,
E. A. PETROSJAN, I. M. LAJPANOV, L. V. GORBOV**

CONSTRUCTION OF INTEGRATED CRITERION OF SEVERITY OF A CONDITION OF EXPERIMENTAL ANIMALS AT A SYNDROME OF AN ISCHEMIA OF EXTREMITY WITH THE SUBSEQUENT REPERFUSION ABOUT USE OF THE FACTORIAL ANALYSIS

On 74 dogs with model of a syndrome of an ischemia-reperfusion of extremity with application of the multivariate statistical analysis it is shown, that hemocarbo-perfusion with use of the hemosorbent modified by sodium hypochlorite renders system influence on animals with a syndrome of an ischemia-reperfusion, causing the expressed restoration of all complex of the studied parameters of a homeostasis and stabilization of a condition of animals.