

11. *Vaccine related glomerulonephritis* BMJ. 1993; 306; 6872; 248.
12. *Водкайло Л.В.* К вопросу об осложнениях со стороны почек у детей грудного возраста после введения АКДС-вакцины: Материалы научно-практической конференции. Москва–Фрунзе, 1970; 133–135.
13. *Ajjan N.* Vaccination Pasteur Merieux Serum and Vaccins. 1992; 70–71.
14. *Peeler RN, Kadull PJ, Cluff LE.* Intensive immunization of man. Evaluation of possible adverse consequences. Ann. intern. Med. 1965; 63; 1: 44–57.
15. *Лакоткина ЕА, Якобсон МИ.* Осложнения со стороны почек и мочевыводящих путей при профилактических прививках у детей // Педиатрия. 1971; 4: 37–39.
16. *Jacquot C, Benzaken S, Druet P.* Le risque renal des vaccinations. La Nouvelle Presse Medicale. 1982; 11; 44: 3237–3238.
17. *Папаян АВ, Панков ЕА, Папаян ЛЛ.* Патогенетические механизмы развития гемолитико-уремического синдрома // Клинико-лабораторная диагностика предтромбоза и тромботических состояний: Сборник научных трудов. С-П., 1991; 16–27.
18. *Mathieu H, Leclerc F, Habib R, Rouer P.* Etude clinique et histologique de 37 observation de syndrome hemolytique et uremique. Arch. Franc. Ped. 1969; 26; 369–390.
19. *Baylon H, Bernard J.-G.* Les nephropaties post-vaccinales Revue des corps de sante des armees. 1966; 1; 7: 45–54.
20. *Marion J.* Les complications des vaccinations. Therapeutique. 1973; 49; 2: 95–102.
21. *De La Pava S, Nigogosyan G, Pickren JW.* Fatal glomerulonephritis after receiving horse antihuman cancer serum. Report of three cases. Arch. intern. Med. 1960; 109; 391–399.
22. *Oyri A, Tølbaug R, Skaland K, Vaage L.* Can vaccination harm the kidney? Clin. Nephrol. 1975; 3; 4: 204–205.

Новый подход к лабораторной диагностике нарушений гомеостаза: диагностические возможности лазерной корреляционной спектроскопии в детской нефрологии (Обзор литературы)

Н.А. Лисовая

Кафедра детских болезней № 2 с курсом нефрологии факультета усовершенствования врачей Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии, кафедра клинической лабораторной диагностики с курсом метрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

New approach to laboratory diagnostics of homeostasis disturbances: the informative abilities of laser correlation spectroscopy in pediatric nephrology

N.A. Lisovaya

Ключевые слова: лазерная корреляционная спектроскопия, гомеостаз, заболевания почек – лабораторная диагностика, дети.

Существующий в современной клинической практике набор клинико-лабораторных методов позволяет достаточно строго идентифицировать наличие того или иного патологического процесса в организме. С этой целью используются методы, направленные на идентификацию специфических маркеров. Другими словами, обнаружение конкретного маркера (например, HBs-антигена) само по себе может быть достаточным для диагностики патологического процесса. В то же время нередко оно недостаточно для определения тяжести процесса и прогноза заболевания. Вместе с тем патогенез того или иного заболевания формируется

не столько в зависимости от этиологического фактора, сколько от характера его взаимодействия с теми саногенетическими системами организма, которые, в первую очередь, ответственны за его резистентность к данному патогену. Так, в организме с большим запасом прочности иммунной системы развитие инфекционных процессов является маловероятным, а в организме с высокой емкостью анаболических систем затруднено нарастание катаболических сдвигов.

Известно, что плазма крови играет важную роль в поддержании на определенном уровне жизненных процессов в клетках и тканях организма. Являясь

Адрес для переписки: 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, кафедра детских болезней № 2 с курсом нефрологии ФУВ
Телефон: 542-96-27

гетерогенной средой, она представляет собой коллоидно-полимерный раствор, состоящий из белков и их комплексов с другими соединениями. На сегодняшний день в плазме крови человека выявлено более двухсот белков, концентрация которых изменяется при различных физиологических и патологических состояниях [8]. Многокомпонентный состав плазмы крови, включающий альбумины и глобулины, липопротеиды, иммунные комплексы и др., как правило, исследуется целым набором методов хроматографии, электрофореза, высокоскоростной седиментации и т. д. [10]. Столь внушительный арсенал традиционно используемых подходов создает заметные трудности в интерпретации результатов с позиций интегральной оценки гомеостаза. Помимо сложности такого подхода, требующего длительного препаративного анализа больших объемов сыворотки крови, практически не учитывается характер межмолекулярных взаимодействий отдельных ингредиентов, имеющий место в нативной биологической среде. В то же время именно эти процессы в известной мере и характеризуют гомеостаз.

Под гомеостазом в его классическом понимании подразумевают относительное динамическое постоянство внутренней среды организма и устойчивость его основных физиологических функций (кровообращения, дыхания, пищеварения, терморегуляции, обмена веществ и т. д.) [9]. В процессе адаптации организма к изменениям окружающей среды или при возникновении заболевания происходит модификация системы гомеостаза, направление которой зависит от природы соответствующего патологического процесса.

Известно, что в интегральных системах организма, к которым относится и система сывороточного гомеостаза, сдвиги, формирующиеся при развитии патологического процесса, отличаются выраженным индивидуальным полиморфизмом. Поэтому изучение динамики гомеостатических сдвигов даст возможность объективно оценить тяжесть патологического процесса у конкретного индивидуума, а также прогнозировать характер течения заболевания.

Метод лазерной корреляционной спектроскопии (ЛКС), разработанный Санкт-Петербургским институтом ядерной физики РАН совместно с ООО «Интокс» (Санкт-Петербург), основан на изменении спектральных характеристик монохроматического когерентного излучения гелий-неонового лазера в результате светорассеяния при прохождении через дисперсную систему [3, 21]. Взаимодействие излучения со светорассеивающими частицами, находящимися в броуновском движении, расширяет спектр рассеянного света, причем изменение его частоты происходит пропорционально скорости движения частиц, которая в свою очередь зависит от их размера (рис. 1). Таким образом ЛКС позволяет регистрировать гидродинамические размеры частиц любых биологических жидкостей.

Следует отметить, что под гидродинамическим размером следует понимать «эффективный гидродинамический радиус», который, строго говоря, никогда точно не соответствует истинным размерам светорассеивающей частицы. Как известно, основной эффект светорассеяния осуществляется за счет белков и их комплексов, которые в грубом приближении имеют шаровидную структуру [21]. Для сферических рассеивателей гидро-

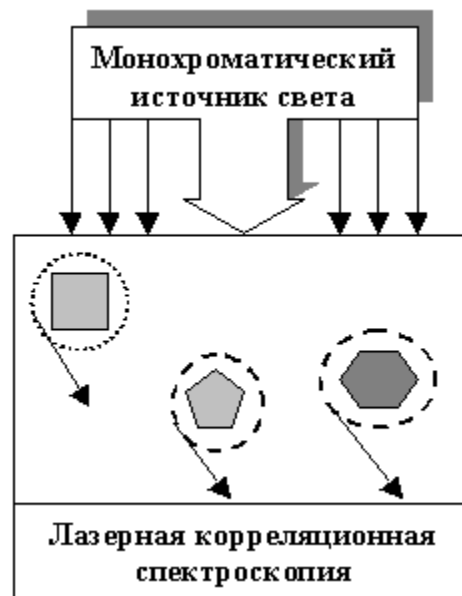


Рис. 1. Принцип лазерной корреляционной спектроскопии

динамический радиус обычно несколько больше, чем геометрический размер «сухой» частицы вследствие образования вокруг нее оболочки из молекул растворителя, что часто используют для определения степени гидратирования различных частиц в растворе [14, 36]. При этом для глобулярных белков гидродинамический размер близок к истинному диаметру макромолекул. Если же форма частицы не сферическая, в этом случае в спектре появляется заметный вклад ориентационной (а для деформируемых частиц – и конформационной) динамики. Поэтому для белков, форма которых отличается от сферической, гидродинамический размер представляет весьма условную величину. В то же время коэффициент трансляционной диффузии является объективной физической характеристикой белковой частицы, что позволяет выявлять структурные изменения макромолекул: агрегацию, конформационные изменения, фермент-субстратные взаимодействия и пр. [22, 38, 39, 40, 42].

Лазерная корреляционная спектроскопия, имеющая в литературе много синонимов (доплеровская спектроскопия, спектроскопия оптического смещения, квазиупругое светорассеяние), достаточно давно используется в биофизических исследованиях для определения гидродинамических размеров различных биологических субстратов [3, 37, 41, 43]. В последние годы данный простой и удобный метод широко применяется для изучения субфракционного состава различных биологических жидкостей. Для монодисперсных систем ЛКС позволяет с высокой точностью определить константы диффузии частиц и вычислить их гидродинамические размеры, что позволяет решать задачи в области вирусологии и иммунологии [28, 36, 43, 44, 45]. Однако в большинстве случаев растворы биологических жидкостей многокомпонентны, поэтому для полидисперсных систем были разработаны специальные математические методы обработки спектров, позволяющие анализировать биожидкости без предварительного разделения. При этом зарегистри-

рованные корреляционные функции подвергаются математической обработке методом регуляризации [16]. Этот математический аппарат решения обратной спектральной задачи близок к тому, который с успехом применяется в современной рентгеновской и ЯМР-томографии. Результатом расчета при таком способе является функция распределения светорассеивающих частиц по размерам, представленная в виде гистограммы (рис. 2, а). По оси ординат определяется процентный вклад частиц в светорассеяние, а по оси абсцисс – их размеры (в нанометрах). Каждая гистограмма формируется управляющей программой спектрометра и состоит из 32 столбцов. Количество столбцов отражает число учитываемых субфракций молекул при обработке (минимизации) корреляционной функции. Ширина столбцов увеличивается при переходе от наиболее мелких диаметров частиц к максимальным рамкам логарифмической шкалы.

Однако суммарная гистограмма субфракционно-го состава сыворотки крови достаточно сложна для обработки и интерпретации результатов измерения. Поэтому для объективной характеристики вариантов гомеостатических сдвигов была создана «семиотическая» классификация, согласно которой по оси абсцисс были выделены дифференциально-значимые зоны. В применении к сыворотке/плазме крови предложено 5 дискретных зон в зависимости от размера светорассеивающих частиц: I (0–10 нм); II (11–30 нм); III (31–70 нм); IV (71–150 нм); V (выше 150 нм), рис. 2, б.

Выбор зон был осуществлен эмпирическим способом на основании изучения характера многопараметровых сдвигов в системе сывороточного гомеостаза более 10 нозологических форм, изученных в различных медицинских учреждениях в течение 10 лет апробации мето-

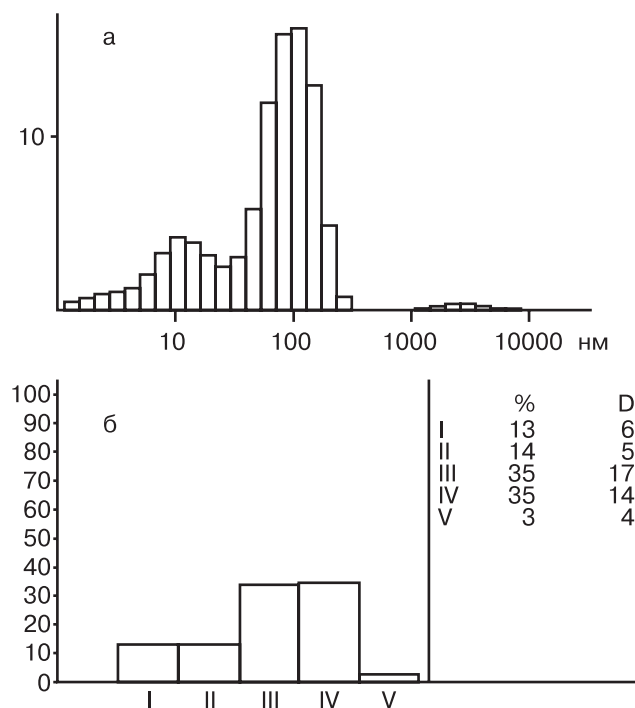


Рис. 2. Суммарная гистограмма распределения светорассеивающих частиц по размерам после регуляризации ЛК-спектра сыворотки крови (а); результат обработки первичной гистограммы для задач семиотической классификации («нормологический» спектр) (б)

да ЛКС, а также динамики течения смоделированных в эксперименте патологических процессов (токсического гепатита, экспериментального перитонита и др.) [21]. Статистический анализ накопленных результатов показал, что соотношение отдельных молекулярных компонент в значительной степени варьирует, прежде всего, в зависимости от природы патологического процесса, а разнообразные трансформации ЛК-спектра сводятся к следующим эффектам: при преобладании процессов сенсibilизации и аутоиммунной аллергизации в спектре начинают превалировать биоингредиенты размером от 70 до 150 нм и выше 150 нм [21]; при заболеваниях, характеризующихся накоплением промежуточных интермедиантов (чаще всего гликолипопротеиновых комплексов), повышается вклад в светорассеяние частиц размером от 30 до 70 нм [7]; при нарастании интоксикационных процессов в организме (например, при снижении дезинтоксикационной функции печени или снижении экскреторной функции почек) отмечается отчетливое накопление частиц размером от 10 до 30 нм [19]; наконец, при выраженной тканевой дистрофии (в терминальной стадии гепатита, при онкологических заболеваниях, тяжелых обструктивных процессах в легких или печени) в спектре повышается содержание частиц, размер которых меньше 10 нм [11, 18]. Одновременно фиксируемые сдвиги в высокомолекулярных и низкомолекулярных фракциях сыворотки крови свидетельствуют о более сложном симптомокомплексе, который соответствует сочетанию интоксикационных и/или дегенеративных нарушений с определенными сдвигами, в разной степени напряженными относительно иммунокомпетентных фракций. Выявленные закономерности позволили обозначить соответствующие направления спектральных трансформаций с позиций семиотики, в силу чего и способ классификации обозначен как семиотический [29].

При обследовании 625 лиц разного пола и возраста без верифицированной патологии из различных регионов СНГ был определен наиболее часто встречаемый вид гистограмм, обозначенный как вариант без идентифицируемых сдвигов (так называемый 0-вариант, или вариант нормы), рис. 2, б. Понятие нормы в медицинской практике очень условно и по отношению к контрольной группе следует утверждать, что это клинически здоровый контингент без выявленной патологии. В свою очередь относительно 0-группы (нормологической) можно выделить два основных направления сдвигов гомеостаза, определяющих формирование остальных групп: при преобладании в сывороточном гомеостазе процессов гидролиза образуются интоксикационно-, катаболически- или дистрофически-подобные сдвиги (в зависимости от характера гидролитических процессов), а при превалировании процессов агрегации – алерго- или аутоиммунно-подобные. Поэтому в зависимости от увеличения (или снижения) процентного вклада в светорассеяние частиц той или иной фракции предложенная семиотическая классификация ЛКС сыворотки крови предполагает идентификацию 8 различных направлений сдвигов в обмене веществ и гуморальном иммунитете (табл. 1, рис. 3). При этом каждому симптомокомплексу соответствует несколько градаций, отражающих степень выраженности перечисленных спектральных сдвигов: начальная

Таблица 1

Направления спектральных сдвигов при различных симптомокомплексах

Направление сдвигов	Тип семиотического сдвига	Характер перераспределения между выделенными дискретными зонами
Гидролитически-направленные	Интоксикационно-подобный	Увеличивается процентное содержание частиц II фракции (11–30 нм) с умеренным увеличением вклада частиц III фракции (31–70 нм), рис. 3, а
	Катаболически-подобный	В спектре преимущественно накапливаются биосубстраты со средним гидродинамическим размером — от 11 до 30 нм (II фракция), рис. 3, б
Синтетически-направленные	Дистрофически-подобный	Характеризуется накоплением в спектре биосубстратов с предельно малым гидродинамическим размером — до 10 нм (I фракция), рис. 3, в
	Аллерго-подобный	В спектре накапливаются биосубстраты с большим гидродинамическим размером — от 71 до 150 нм (IV фракция), рис. 3, г
Смешанные сдвиги	Аутоиммунно-подобный	Увеличивается содержание частиц с предельно большим гидродинамическим размером — >150 нм (V фракция), рис. 3, д
	Аллерго-интоксикационно-подобный	Увеличивается процентное содержание частиц IV фракции с одновременным нарастанием процентного содержания частиц II фракции, рис. 3, е
Смешанные сдвиги	Аутоиммунно-интоксикационно-подобный	Увеличивается процентное содержание частиц V фракции с одновременным нарастанием процентного содержания частиц II фракции, рис. 3, ж
	Аллерго-дистрофически-подобный	Увеличивается процентное содержание частиц V фракции с одновременным нарастанием процентного содержания частиц I фракции, рис. 3, з

(1), умеренная (2) и выраженная (3).

В память ЭВМ заложены результаты всех возможных вариантов перераспределений светорассеивающей способности в указанных зонах в пределах статистической достоверности. В пределах каждой группы существует определенная неоднородность (дисперсия), для преодоления которой предварительным анализом были обозначены соответствующие статистические границы. На первом этапе программа устанавливает к какому кластеру, с учетом приведенных дисперсий, относится конкретное измерение. На следующем этапе программа определяет к какой из групп сцепления относится данный кластер. На основе определенной биологической закономерности определено 23 кластера, отражающих 8 симптомокомплексов с 2–3 степенями выраженности [11, 29].

Таким образом, предложенная семиотическая классификация ЛК-спектров сыворотки крови позволяет установить многопараметровый симптомокомплекс, характеризующий функцию анаболических и катаболических систем, гуморального иммунитета и других сдвигов в основных интегральных системах. Следует подчеркнуть, что данным способом оценка состояния организма дается не на основе идентификации этиологических факторов заболевания (что с позиций дифференциальной диагностики представляется более безупречным), а путем установления конкретного характера семиотики определенных сдвигов в организме, свойственных тем или иным заболеваниям. При этом констатация какого-либо симптомокомплекса может дать лишь относительное предсказание о частоте встречаемости определенных типов патологий. С другой стороны, строгая этиологическая идентификация обеспечивает недостаточный прогноз относительно клинического проявления заболевания, а все достаточно строгие в этиологическом отношении нозологические формы являются полисимптоматическими. Все это определяет существенную роль комплексной симптоматической диагностики в объективизации клинического статуса, без которого невозможен выбор адекватных методов профилактики и лечения. Поэтому подобный способ диагностики природы гомеостати-

ческих сдвигов заметно информативнее в отражении тяжести патологического процесса в сравнении с обычно используемым для этой цели комплексом лабораторных методов.

Патофизиологическое обоснование применения ЛКС в клинической медицине связано с тем, что процессы, развивающиеся при различных заболеваниях, приводят к разнообразным нарушениям гомеостаза, которые характеризуются изменением показателя водно-солевого обмена, кислотно-основного состояния, активности ферментов, концентрации белков, соотношения белковых фракций и липопротеидов, увеличением содержания или распадом иммунных комплексов, накоплением продукта деградации белков, токсических веществ и пр. Причем соотношение отдельных молекулярных ингредиентов в плазме крови в значительной степени варьирует в зависимости от природы патологического процесса. Все эти компоненты, растворенные или взвешенные в плазме крови, характеризуются определенным гидродинамическим размером, который в диапазоне от 1 до 10 000 нм и регистрируется ЛКС. На основании имеющихся литературных источников можно утверждать, что размеры практически всех объектов молекулярной биологии охвачены этим диапазоном. Верхний предел размеров обусловлен лишь соображениями целесообразности исследований такого рода по сравнению с прямым визуальным наблюдением.

Успешное внедрение метода ЛКС в медицинскую практику связано с возможностью максимальной биологической интерпретации природы субфракционного состава плазмы/сыворотки крови, выявляемого при ЛКС-исследованиях. На сегодняшний день в литературе имеются данные о размерах многих биологически активных компонентов крови, которые были определены методами квазиупругого светорассеяния и электронной микроскопии [16, 21, 25]. Так, состав высокомолекулярной фракции устанавливали в опытах с предварительной обработкой плазмы полиэтиленгликолем (ПЭГ) [21]. Обработка образцов 3% ПЭГ приводила к практически полному исчезновению высокомолекулярных субфракций. Это позволило предположить, что данная

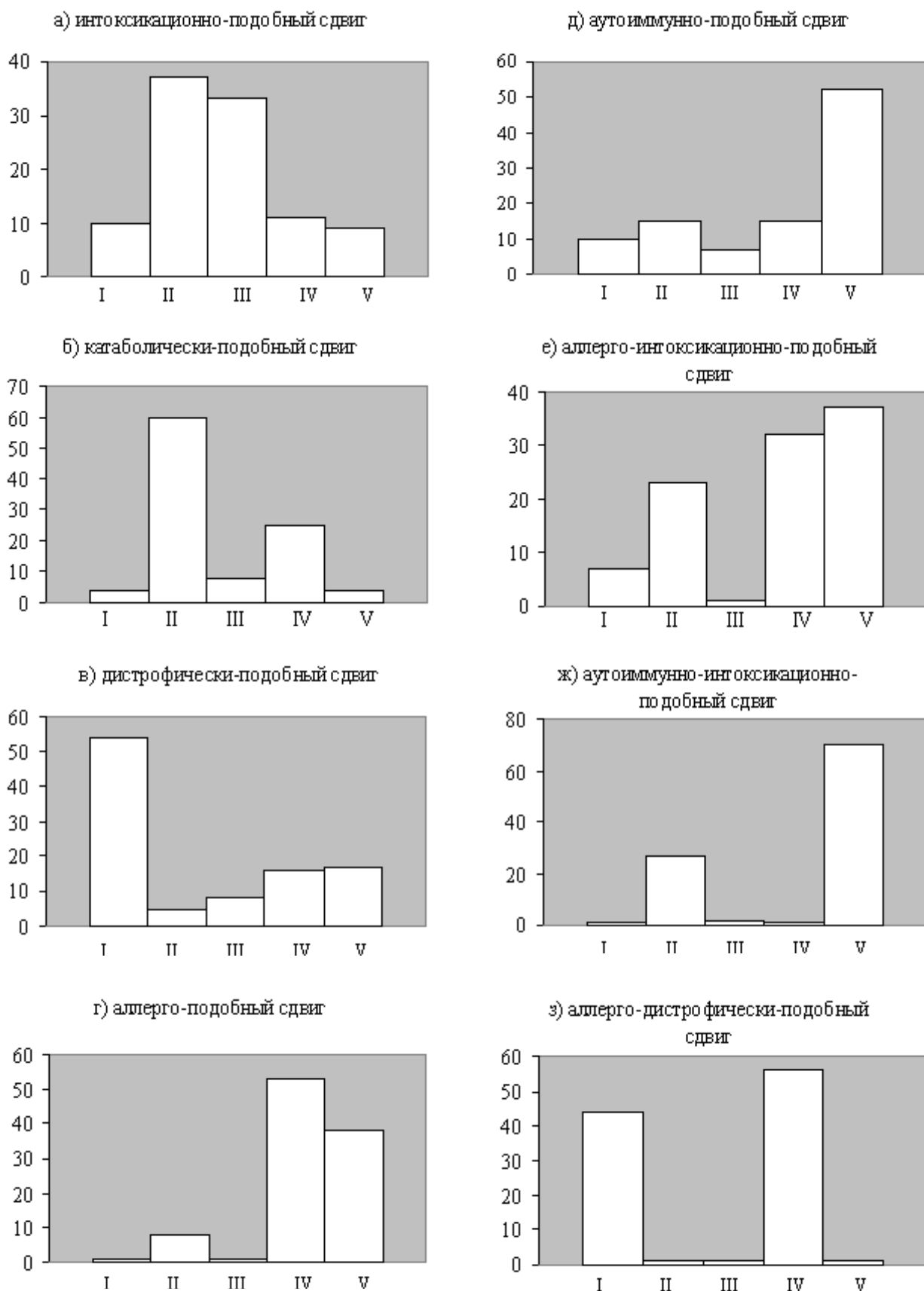


Рис. 3. Иллюстрация семиотической классификации ЛК-спектров сыворотки крови.
 По оси ординат обозначен вклад частиц в светорассеяние (%), по оси абсцисс выделены информативные зоны: I (0-10 нм); II (11-30 нм); III (31-70 нм); IV (71-150 нм); V (выше 150 нм)

фракция ЛК-спектра в значительной степени связана с агрегированными иммуноглобулинами и иммунными комплексами.

Природа низкомолекулярных фракций (до 30 нм), по данным ряда исследований [5, 16], обусловлена такими ингредиентами сыворотки крови, как альбумины (5–7 нм), глобулины и липопротеиды высокой плотности (7–10 нм). Наиболее существенный вклад в светорассеяние данных фракций вносят IgM и IgG. Концентрация IgG в сыворотке крови достаточно велика (порядка 10 г/л), но поскольку его молекулы имеют достаточно малый размер (в пределах 5–6 нм), то интенсивность светорассеяния их небольшая. Обычно IgG не удается идентифицировать в виде отдельной субфракции, в то же время изменение его концентрации могут значительно модифицировать общий вид низкомолекулярной фракции. IgM содержится в крови в более низкой концентрации, но, благодаря достаточно крупным размерам молекул (15–18 нм), его вклад в светорассеяние более значителен.

Фракции с размером частиц 40–80 нм связывают с присутствием фибриногена (если исследуется плазма крови). В свою очередь липопротеиды низкой и очень низкой плотности по размеру соответствуют средне- и высокомолекулярным фракциям ЛК-спектра (III и IV фракции) [12, 15].

Таким образом, согласно информации, полученной на различных моделях патологий и результатов других исследований, в I зону (0–10 нм) попадают преимущественно низкомолекулярные мономерные белки и продукты их гидролиза; во II зону (11–30 нм) – глобулины и низкомолекулярные липопротеиновые комплексы; в III (31–70 нм) – более высокомолекулярные гликолипопротеиновые комплексы, рибонуклеопротеидные и дезоксинуклеопротеидные частицы, а также самые низкомолекулярные иммунные комплексы; в IV зоне (71–150 нм) преобладают иммунные комплексы среднего размера; V зона (>150 нм) заполняется в том случае, когда в организме индуцируется иммунопоз с образованием высокомолекулярных иммунных комплексов, которые чаще всего сопутствуют процессам аллергизации и аутоиммунной сенсibilизации [29].

Однако следует иметь в виду, что такой формальный подход, основанный на соответствии размера частиц определенным биохимическим субстанциям, в данном случае не совсем корректен. Ранее упоминалось о том, что в нативных условиях методом ЛКС определяются не столько количественные взаимоотношения субфракций сыворотки крови, сколько характер межмолекулярных взаимодействий биологически активных субстанций. А это означает, что количественные изменения определенных ингредиентов нативной сыворотки сказываются не в локальных изменениях спектров, соответствующих их молекулярным массам, а в более интегральных перераспределениях, обусловленных измененным характером межмолекулярных взаимодействий многих субфракций.

На основании вышеизложенного следует, что ЛКС представляет собой многопараметровую диагностику патологических процессов, основанную на определении многочисленных ингредиентов гомеостаза, что обеспечивает достаточную информативность регистрируемых параметров для динамического иссле-

дования различных форм патологий. Метод ЛКС рекомендован МЗ РФ (лицензия № 577, сертификат № 5381 от 27.01.1998 г.) для клинико-лабораторной практики с целью диагностики субфракционного состава различных биологических жидкостей.

В литературе имеется достаточное количество публикаций, основанных на ЛКС-исследованиях сыворотки крови как здоровых, так и больных с различной патологией. Так, при массовых обследованиях были выявлены популяционные особенности сывороточного гомеостаза в зависимости от климатических и экологических условий на примере одесских и Санкт-Петербургских доноров [21]. Это предопределяет региональный подход к разработке критериев дифференциальной диагностики патологических состояний и формирования референтных групп. В ряде публикаций была установлена принципиальная возможность регистрации изменений в системе гомеостаза в процессе адаптации организма к физическим нагрузкам [6].

При анализе возрастных особенностей ЛК-спектров плазмы крови выявлена достаточно высокая четкость дифференцировки и наличие четкой динамики при переходе от одной возрастной группы к последующей. Так, усредненная гистограмма детей до 1 года характеризуется полимодальностью, высокой разреженностью и полным отсутствием некоторых фракций частиц. К 7 годам распределение вкладов частиц трансформируется в бимодальную функцию, характерную для взрослых, с четкой дифференциацией низко- и высокомолекулярных фракций и отсутствием разрывов между ними. В возрастной группе от 7 до 14 лет отмечается максимальное повышение светорассеивающей эффективности низкомолекулярной фракции. Это может быть связано с пиком становления иммунной системы в данном возрасте. В последующие возрастные периоды происходит перераспределение в сторону увеличения вклада высокомолекулярных частиц [21]. Эта тенденция достигает максимума в старшей возрастной группе. Такая картина, вероятно, может быть также объяснима с позиции имеющихся данных по возрастным иммунологическим перестройкам в организме.

В ряде исследований было показано, что ЛКС сыворотки крови позволяет идентифицировать группы риска по отдельным заболеваниям и интоксикациям, а также регистрировать особенности гомеостатических сдвигов в зависимости от характера и продолжительности радиационных воздействий [1, 11, 30]. Это позволяет использовать метод ЛКС для преднозологической диагностики (например, для диагностики преморбидных состояний у детей [2]).

В дальнейших работах ЛКС был апробирован на предмет выявления дифференциально-значимых сдвигов в сыворотке крови при ряде заболеваний. Изучены особенности субфракционного состава сыворотки крови при некоторых инфекционных заболеваниях, в том числе при вирусном гепатите [5, 24], ангине и дифтерии [23]. Показаны возможности ЛКС сыворотки крови в оценке эффективности гемосорбции у больных миастенией [17, 26].

Кроме того, результаты ЛКС могут быть использованы в качестве дополнительных аргументов дифференциальной диагностики коматозных состояний, обусловленных закрытой черепно-мозговой травмой,

наркотической или алкогольной интоксикацией, экзогенной интоксикацией или острым нарушением мозгового кровообращения [19], различных этиопатогенетических вариантов бронхиальной астмы [27], а также для ранней диагностики внутренних кровотечений [19].

Сопоставление ЛК-спектров плазмы крови больных с опухолью молочной железы с гистограммами здоровых доноров показало, что группа больных четко дифференцируется от группы здоровых как при доброкачественных новообразованиях, так и при раке молочной железы [18]. Выявлены различия субфракционного состава сыворотки крови в зависимости от стадии злокачественного процесса при опухолях головы и шеи [20] и раке прямой кишки [4].

Имеющиеся на сегодняшний день данные литературы об использовании ЛКС в клинической медицине указывают на то, что многопараметровая диагностика системы гомеостаза методом ЛКС является дифференциально чувствительной и соответствует характеру основного патологического процесса. При этом ЛКС сыворотки крови с использованием семиотического классификатора позволяет установить для конкретного индивидуума предрасположенность к той или иной патологии на доклиническом уровне выраженности (основой которой является характер формируемых метаболических изменений), а при возникновении заболевания позволяет изучить динамику патологических процессов, основанную на оценке состояния основных интегральных систем организма. Зависимость гомеостатических сдвигов от тяжести состояния больного, распространенности патологического процесса и выраженности клинических проявлений заболевания позволяет использовать результаты ЛКС не столько для дифференциальной диагностики различных нозологических форм, сколько для определения тяжести заболевания. Это указывает на диагностическую и прогностическую ценность использования ЛКС сыворотки крови в качестве экспертной системы оценки эффективности проводимой терапии, в том числе при заболеваниях почек у детей, что будет продемонстрировано в последующих публикациях.

Следует отметить, что концентрационная чувствительность ЛКС относительно белковых компонентов в любой биологической жидкости составляет менее 1 мкг/мл, что намного превышает любой фотометрический способ индикации. К тому же приведенная оценка получена для сывороточного альбумина, гидродинамический радиус которого находится в интервале 5–7 нм. Учитывая тот факт, что интенсивность светорассеяния увеличивается в зависимости от гидродинамического размера частиц, то идентификация более высокомолекулярных субстратов возможна и при концентрациях ниже 1 мкг/мл. Во всяком случае, чувствительности ЛКС достаточно даже для идентификации белковых ингредиентов в слезной жидкости [32] и конденсате влаги выдыхаемого воздуха [27, 31], что вообще не доступно никакому другому методу, используемому в лабораторной практике. Столь высокая чувствительность метода относительно белковых ингредиентов позволяет использовать ЛКС для анализа не только сыворотки или плазмы крови, но и других биологических жидкостей [31, 32, 33], в том числе мочи. Это представляется особенно перспективным для нефрологии, так как с

помощью ЛКС регистрируются различные белковые составляющие мочи, которая на основе многих, принятых в лабораторной практике методов, считается свободной от белка.

В заключение следует отметить, что широкий диапазон исследуемых субфракций (от 1 до 10 000 нм) и возможность изучения нативных биологических жидкостей, малые объемы биопроб (25 мкл сыворотки крови, 250 мкл мочи) с использованием простейших процедур подготовки образцов к исследованию, быстрая выполнения (5–8 минут), полная автоматизация и высокая информативность – все это определяет потенциальную эффективность использования ЛКС в диагностике, в том числе заболеваний почек у детей.

Литература

1. Аклеев АВ, Паишков ИА, Клопов НВ и др. Характер изменений в системе гомеостаза, устанавливаемый с помощью лазерной корреляционной спектроскопии, при отдаленных последствиях радиационных воздействий // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 1995; 5: 556–560.
2. Андронов ДЮ, Соколовский ВС, Зубаренко АВ. Применение метода лазерной корреляционной спектроскопии в исследовании систем гомеостаза у детей. Традиционные и нетрадиционные методы оздоровления детей: Тез. докл. IV Международ. научн.-практ. конф. М. НИИП, 1995; 232–233.
3. Арефьев ИМ, Еськов АН, Юдин ИК. Лазерный корреляционный спектроскоп для иммунологических и вирусологических анализов. Мед. техника 1979; 2: 30–34.
4. Билленко АА. Исследование плазмы крови больных раком прямой кишки методом лазерной корреляционной спектроскопии. Вопр. онкологии 1998; 44; 3: 290–292.
5. Блюгер АФ, Балабанов СМ, Елигулашвили РК. Опыт применения лазерной корреляционной спектроскопии для идентификации вируса гепатита В и его субструктур в сыворотке крови. Новое в гепатологии: Тр. Рижского мед. ин-та. Рига, 1988; 45–48.
6. Бондарев ИИ, Соколовский ВС, Андронов ДЮ. Сравнительная оценка адаптационных перестроек системы гомеостаза у лиц, занимающихся культуризмом и восточными единоборствами, методом лазерной корреляционной спектроскопии. Тез. докл. конф. «Актуальные проблемы физического воспитания в ВУЗе». Донецк, 1995; 15.
7. Ваврин РЗ, Кузнецов АС, Парфенова НС и др. Размеры липопротеидов низкой плотности у пациентов с ишемической болезнью сердца и нормолипидемией. Биополимеры и клетка 1989; 5; 6: 68–72.
8. Долгов ВВ, Шевченко ОП. Лабораторная диагностика нарушения обмена белков. – М., 1997: 64.
9. Кассиль ГН. Внутренняя среда организма. – М.: Наука, 1978: 224.
10. Карпищенко АИ. Медицинские лабораторные технологии: Справочник, 2СПб., 1999; 649.
11. Киселев МФ, Аклеев АВ, Паишков ИА и др. Лазерная корреляционная спектроскопия плазмы крови для диагностики пострадиационных последствий. Радиационная биология. Радиоэкология 1999; 39; 1: 64–78.
12. Климов АН, Шмелев ГЕ, Носкин ВА. Измерение распределения размеров липопротеидов плазмы крови. Биофизика 1982; 27; 3: 458–462.
13. Клопов НВ, Лебедев АД, Нисевич ИИ и др. Лазерная корреляционная спектроскопия сыворотки крови – новый подход к идентификации групп риска по отдельным заболеваниям и интоксикациям в зонах экологических аномалий // Радиобиология 1992; 32; 2: 247–255.
14. Клюбин ВВ. Экспериментальные исследования диффузии заряженных сферических частиц методом оптического смещения: Автореф. ... дис. канд. физ.-мат. наук. – Л., 1980; 18.
15. Лазовский ВТ, Штилев ГЕ, Носкин ВА и др. Размеры плазменных липопротеидов по данным трех независимых методов // Биофизика 1987; 32; 2: 285–291.
16. Лебедев АД, Левчук ЮН, Носкин ВА. Лазерная корреляционная спектроскопия в биологии. – К.: Наукова думка, 1987; 256.

17. Лобзин В.С., Нисевич ИИ, Омельченко А.Г. и др. Лазерная корреляционная спектроскопия сыворотки крови в оценке эффективности гемосорбции у больных миастенией: Бюл. эксперим. биологии и медицины 1991; 3: 259–202.
18. Мерлич КИ, Гешелин СА, Варбанец В.Ф. и др. Субфракционный состав плазмы крови при доброкачественных опухолях и раке молочной железы по данным лазерной корреляционной спектроскопии: Бюл. эксперим. биологии и медицины 1993; 8: 193–195.
19. Мерлич КИ, Гешелин СА, Носкин ЛА и др. Лазерная корреляционная спектроскопия в исследовании субфракционного состава плазмы крови больных с желудочным кровотечением, черепно-мозговой травмой и интоксикациями: Бюл. эксперим. биологии и медицины 1993; 8: 220–222.
20. Мизманова КЛ. Применение метода лазерной корреляционной спектроскопии сыворотки крови в диагностике опухолей головы и шеи. Новости оториноларингологии и логопатологии 1999; 1: 17.
21. Молекулярно-генетические и биофизические методы исследования в медицине / Ред. Ю.И. Бажора, В.И. Кресюн, В.Н. Запорожан. К., Здоров'я, 1996; 205.
22. Носкин ВА, Шмелев Г.Е., Ломакин АВ. и др. Конформационные изменения липопротеинов высокой плотности в процессе насыщения холестерином. Биополимеры и клетка 1987; 2; 6: 293–301.
23. Носкин ЛА, Павлов МА и др. Лазерная корреляционная спектроскопия в диагностике дифтерии // Украинський журнал медичної техніки та технології 1995; 1–2: 31–36.
24. Омельченко В.С. Клинико-диагностическое значение лазерной корреляционной спектроскопии при хронических вирусных гепатитах В: Автореф. ... дис. канд. мед. наук. СПб., 1992; 21.
25. Приезжев АВ, Тучин В.В., Шубочкин Л.П. Лазерная диагностика в биологии и медицине. – М.: Наука, 1989; 126.
26. Руденко Д.И. Неотложные состояния у больных миастенией (некоторые вопросы патогенеза, диагностики и лечения острого дефицита нервно-мышечной передачи): Автореф. ... дис. канд. мед. наук. СПб., 1991; 23.
27. Сазонцев ОИ, Бирюля ИВ, Хоровская ЛА и др. Исследование различных биологических жидкостей методом лазерной корреляционной спектроскопии у больных бронхиальной астмой // Клини. лаб. диагностика 1997; 5: 84.
28. Смирнов АП, Балабонов С.М., Гуляко АА и др. Изучение агрегатного состояния изолированного гемагглютинина вируса гриппа в водном растворе методом лазерной корреляционной спектроскопии // Вопр. вирусологии 1989; 34; 4: 477–480.
29. Терновой К.С., Крыжановский Г.Н., Мусийчук Ю.И. и др. Классификация результатов исследования плазмы крови с помощью лазерной корреляционной спектроскопии на основе семиотики предклинических и клинических состояний // Укр. биохим. журнал 1998; 70; 2: 53–65.
30. Терновой К.С., Селзнева Т.Н., Аклеев АВ. и др. Сравнительный анализ семиотических сдвигов, установленных методом исследования ЛКС плазмы крови случайных выборок обследованных из зон чернобыльской аварии, «уральского радиационного следа» и сотрудников С.-Петербургского института ядерной физики РАН // Укр. биохим. журнал 1998; 70; 3: 81–85.
31. Тимчик В.Г., Горбенко ИА, Хоровская ЛА и др. Возможности метода лазерной корреляционной спектроскопии в оценке эффективности ингаляционной терапии аэрофитонами у больных хроническим бронхитом. Сб. Трудов 3-го Национального конгресса по курортному делу и натуротерапии, СПб. 1998; 160–161.
32. Хлебникова Н.Н., Таринцев В.Л., Карганов М.Ю. и др. Перспективы применения метода лазерной корреляционной спектроскопии слезной жидкости в диагностике тяжести патологического процесса при консервативных и оперативных методах лечения глазных болезней // Лазерная медицина 1999; 3–4: 25–31.
33. Хоровский О.Е. Научно-обоснованные подходы к разработке лечебно-диагностических стандартов у больных с гнойно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области: Автореф. ... дис. канд. мед. наук. СПб., 1999; 25.
34. Яковлев АА. Клинико-патогенетическая характеристика HBV-инфекции с учетом характера распределения макромолекулярных структур сыворотки крови: Автореф. ... дис. докт. мед. наук. СПб., 1992; 41.
35. Camerini-Otero RD, Pusey P, Koppel DR. et al. Intensity fluctuation spectroscopy of laser light scattered by solutions of spherical viruses, R17, Q beta, BSV, RM2 and T7. II Diffusion coefficients, molecular weights, solvation and particle dimensions. Biochemistry 1974; 13: 960–970.
36. Dubin SB, Lunacec JH, Benedek GB. Observation of the spectrum of light scattering by solutions of biological macromolecules Proc Nat Acad Sci 1967; 57: 1164–1172.
37. Harvey JD. Diffusion coefficients and hydrodynamic radii of three spherical RNA viruses by laser light scattering. Virology 1973; 56: 365–368.
38. Holler E, Wang Chum-Chen, Ford N.C. Jr. Detection of ligand-induced conformational changes in phenylalanyl-tRNA synthetase of Escherichia coli K10 by laser light scattering. Biochemistry 1981; 20: 861–867.
39. Klimov AM, Parfenova NS, Petrova-Maslacova LG. et al. Loss of Cholesterol Acceptor Ability of High Density Lipoproteins in Patients with Coronary Heart Disease. Phosphatidylcholine (Polyenephosphatidyl-cholin/PPC): Effects on Cell Membranes and Transport of Cholesterol. Edited by Archakov A.I., Gundermann K.-J. – PPC Workshop, Cologne, May 2–3rd, 1988; 45–53.
40. Lin SH.C., Dewan RK, Bloomfield VA, Morr C.V. Inelastic light scattering study of the size distribution of bovine milk casein micelles. Ibid 1971; 10: 4788–4793.
41. Lin SH.C., Leong SL, Dewan RK et al. Effect of calcium ion on the structure of native bovine casein. Ibid 1972; 11: 1818–1821.
42. Maser NA, Schurtenberger P, Carey M.C. et al. Quasi-elastic light scattering studies of native hepatic bile from the dog; comparison with aggregative behavior of model biliary lipid systems. Biochemistry 1984; 23: 1994–2005.
43. Salmeen I, Rimai L, Liebes L. et al. Hydrodynamic diameters of RNA tumor viruses. Studies by laser beat frequency light scattering spectroscopy of avian myeloblastosis and Rauscher murine leukemia viruses. Biochemistry 1975; 14: 134–141.
44. Salmeen I, Rimai L, Luftig R.B. et al. Hydrodynamic diameters of murine mammary. Rous sarcoma and feline leukemia RNA tumor viruses: studies by laser beat frequency light scattering spectroscopy and electron microscopy. Virology 1976; 17: 584–590.
45. Schultbess G.K. von, Coben RJ, Sacato N, Benedek G.B. Laser light scattering spectroscopic immunoassay for mouse IgA. Immunochemistry 1976; 13: 955–962.