

# СОЧЕТАННОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПЛАЗМАФЕРЕЗА И ИНФУЗИИ ГИПОХЛОРИТА НАТРИЯ У БОЛЬНЫХ С РАСПРОСТРАНЕННЫМ ПЕРИТОНИТОМ, ОСЛОЖНЕННЫМ СИНДРОМОМ ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

УДК 616.381—002—08:616—008

Поступила 26.09.2011 г.



Р.А. Млинник, зав. ОРИТ хирургического профиля;  
 О.В. Военнов, д.м.н., доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии;  
 С.А. Тезяева, к.м.н., доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии

Городская клиническая больница №5, Нижний Новгород

**Цель исследования** — оценка эффективности различных методов детоксикации при распространенном перитоните, осложненном синдромом полиорганной недостаточности, и разработка нового способа использования плазмафереза.

**Материалы и методы.** Обследовано 111 больных с распространенным перитонитом, осложненным синдромом полиорганной недостаточности. В соответствии с применяемыми методами детоксикации больные распределены на 4 группы: 1-я группа (n=26) — в комплексе интенсивной терапии применялось не прямое электрохимическое окисление крови в виде внутривенной инфузии гипохлорита натрия; 2-я (n=29) — использовался стандартный плазмаферез; 3-я (n=31) — сочетание мембранного плазмафереза с гипохлоритом натрия по оригинальной методике; 4-я (n=25) — методы детоксикации не применялись. Эффективность детоксикации оценивали по общеклиническим и биохимическим показателям крови, содержанию веществ низкой и средней молекулярной массы в средах организма.

**Результаты.** Сочетание плазмафереза с инфузией гипохлорита натрия, осуществляемой до плазмифильтра, приводит к усилению детоксицирующего эффекта стандартной манипуляции плазмафереза, а также способствует восстановлению детоксицирующей функции почек, что отчетливо отражает динамика маркеров эндогенной интоксикации в сравниваемых группах.

**Ключевые слова:** распространенный перитонит, полиорганная недостаточность, плазмаферез, гемосорбция, гипохлорит натрия.

## English

## Combinative use of plasmapheresis and sodium hypochlorite infusion in patients with general peritonitis complicated by multiple organ failure

R.A. Mlinnik, Head of Surgical Resuscitation and Intensive Care Unit;  
 O.V. Voennov, D.Med.Sc., Associate Professor, the Department of Anesthesiology and Resuscitation;  
 S.A. Tezyaeva, PhD, Associate Professor, the Department of Anesthesiology and Resuscitation

City Clinical Hospital No.5, Nizhny Novgorod

**The aim of the investigation** is to assess the efficacy of various detoxication techniques in general peritonitis complicated by multiple organ failure and develop a new way of using plasmapheresis.

**Materials and Methods.** There were studied 111 patients with general peritonitis complicated by multiple organ failure. According to the detoxication techniques used, the patients were divided into 4 groups: in the 1st group (n=26) in complex intensive care there were used indirect electrochemical oxidation of blood in the form of intravenous infusion of sodium hypochlorite; in the 2nd group (n=29) standard plasmapheresis was used; in the 3rd group (n=31) there was used combination of membrane plasmapheresis and sodium hypochlorite according to an original technique; and in the 4th group (n=25) no detoxication was used. The efficacy of detoxication was assessed by general clinical and biochemical blood values, the content of substances of low and medium molecular mass in internal environment.

**Results.** The combination of plasmapheresis and sodium hypochlorite infused before plasmapheresis leads to detoxication effect enhancement of standard plasmapheresis procedure, as well as contributes to the recovery of renal detoxicating function; and it is proved by the dynamics of endogenous intoxication markers in the compared groups.

**Key words:** general peritonitis, multiple organ failure, plasmapheresis, hemosorption, sodium hypochlorite.

Для контактов: Млинник Роман Александрович, тел. моб. +7 920-012-54-31; e-mail: Romanmlinnik@rambler.ru

Распространенный перитонит относится к тяжелым инфекциям с неудовлетворительным прогнозом: летальность составляет от 25 до 50% [1, 2]. Неудовлетворительные результаты лечения больных с разлитым перитонитом и абдоминальным сепсисом в значительной степени определяются тяжестью синдрома системного воспалительного ответа и формированием полиорганной недостаточности [3]. Наиболее многообещающим из направлений интенсивной терапии у данной категории больных является применение экстракорпоральных методик детоксикации [4–7]. Одними из наиболее часто используемых методов эфферентной терапии являются различные варианты лечебного плазмафереза (ПА). В хирургической практике показаниями к его проведению служат все гнойно-септические и некротические заболевания брюшной полости, осложненные эндогенной интоксикацией. ПА не только способствует механическому удалению из кровеносного русла эндотоксинов, микробных клеток, иммунных комплексов, но и улучшает реологию крови и микроциркуляцию, способствует «деблокированию» естественных органов детоксикации; кроме того, реинфузируемые эритроциты подвергаются фотомодификации под действием дневного света [8–12]. Недостатками стандартной процедуры ПА, снижающими, по нашему мнению, его ценность, являются следующие:

- отсутствие «очищающего» действия на гликокаликс эритроцитов, что присуще сорбционным методикам;

- опасность заражения пациента инфекциями, переносимыми с кровью, даже при самом строгом уровне контроля на станциях переливания крови;

- большой объем реинфузируемой плазмы проводится от разных доноров, что теоретически может привести к антигенному конфликту.

Идея сочетания различных методик эфферентной терапии, в частности «механических» и окислительных, много лет обсуждается в научной литературе. Некоторые авторы считают, что инфузия гипохлорита натрия (ГХН) потенцирует эфферентные возможности в отношении именно тех эндотоксинов, которые являются «приоритетными» для данной методики [13, 14]. Те же авторы предлагают сочетать инфузию ГХН и ПА, гемосорбцию и другие методики, но проводить их в различное время в течение одних суток.

**Цель исследования** — оценка эффективности различных методов детоксикации при распространенном перитоните, осложненном синдромом полиорганной недостаточности, и разработка нового способа использования плазмафереза.

**Материалы и методы.** Проспективное исследование проведено на базе Городской клинической больницы №5 Н. Новгорода. Выбраны 111 пациентов с распространенным гнойным перитонитом различной этиологии. Диагноз перитонита подтверждался интраоперационно. Возраст пациентов варьировал от 18 до 74 лет (средний возраст — 59,5±17,5 года), из них 71 мужчина и 59 женщин.

Критериями включения в исследование служили: наличие у пациента распространенного гнойного перитонита; полиорганная дисфункция по шкале SOFA при

поступлении в стационар — не менее 5,1 балла; наличие синдрома системной воспалительной реакции. Критериями исключения являлись: летальный исход вследствие прогрессирующей полиорганной недостаточности в первые сутки послеоперационного периода; невозможность радикальной хирургической санации брюшной полости.

Хирургическая тактика и объем оперативного вмешательства были у всех больных однотипны и направлены на удаление первичного очага инфекции, эвакуацию экссудата, одномоментный лаваж и дренирование брюшной полости. В послеоперационном периоде интенсивная терапия проводилась в условиях реанимационного отделения. Она включала в себя комплекс антибактериальной химиотерапии, поддержание центральной гемодинамики, водно-электролитного баланса и кислотно-основного состояния, реокорректирующую и респираторную терапию, нутритивную поддержку, профилактику ДВС-синдрома и тромбоэмболических осложнений, противоязвенную терапию, анальгезию и седацию по показаниям. По характеру базовой интенсивной терапии в послеоперационном периоде все пять групп были сравнимы. Различие заключалось только в применяемых методах эфферентной терапии. Использовались следующие методы: ПА, непрямого электрохимического окисления крови в виде инфузии ГХН, сочетанное применение ПА и непрямого электрохимического окисления крови (ПА+ГХН).

Приготовление раствора ГХН осуществлялось на аппарате «ЭДО-04» по методике Н.М. Федоровского (1991). ГХН применяли в виде внутривенной медленной капельной инфузии, концентрация раствора — 0,06%, суточная доза — 400 мл. Скорость введения — 80–100 мл/ч. Длительность применения препарата — от 3 до 5 сут, за исключением тех случаев, где отмечены нежелательные реакции во время инфузии.

Плазмаферез у всех пациентов выполнялся с помощью мембранных плазмодифильтров ПФМ-800 на перфузионном блоке БП-03. Скорость перфузии через плазмодифильтр составляла от 80 до 120 мл/мин, объем эксфузируемой за 1 сеанс плазмы — от 800 до 1200 мл. По окончании сеанса объем удаленной плазмы замещался свежезамороженной донорской плазмой и альбумином.

Нами была предложена оригинальная методика сочетания мембранного ПА и инфузии ГХН (см. рисунок). В отличие от стандартной манипуляции ПА выполняли по следующему принципу: вместо кристаллоидных растворов в магистраль префильтрации до плазмодифильтра осуществляли инфузию 400 мл ГХН в концентрации 400–600 мг/л. Процесс непрямого электрохимического окисления крови в этом случае происходит экстракорпорально. Поверхность эритроцитов до плазмодифильтра освобождается от эндотоксинов и пациенту проводится реинфузия уже очищенных эритроцитов. ГПХ и продукты окисления поступают в системный кровоток в минимальном количестве, сразу элиминируясь с удаляемой плазмой (удостоверение на рац. предложение № 2020 от 19.03.09 г., Н. Новгород «Способ сочетанного плазмафереза и инфузии гипохлорита натрия»).

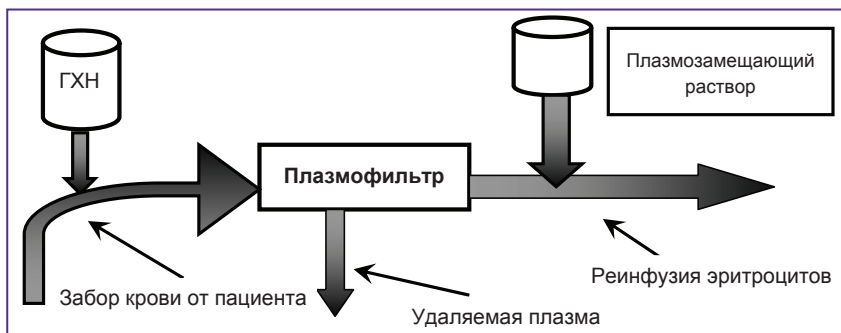


Схема проведения модифицированного плазмафереза

В зависимости от использования того или иного метода детоксикации пациенты разделены на пять групп:

1-я группа (n=26) — больные с распространенным перитонитом, которым в комплекс послеоперационной интенсивной терапии включали инфузию ГХН;

2-я группа (n=29) — больные в комплексе интенсивной терапии, получавшие ПА;

3-я группа (n=31) — всем в послеоперационном периоде применяли комбинированную методику: ПА + инфузия ГХН;

4-я группа (n=25) — методы детоксикации в послеоперационном периоде не применялись. Причины отказа: высокий риск кровотечения (недостаточный хирургический гемостаз, отказ пациента или его родственников от выполнения манипуляции, отсутствие технических возможностей и др.).

Основным лабораторным критерием эндогенной интоксикации мы считали уровень веществ низкой и средней молекулярной массы (ВНиСММ) в жидкостных средах организма [15]. Определение степени тяжести синдрома эндогенной интоксикации осуществляли методами регистрации накопления и распределения ВНиСММ в различных биологических средах организма. С этой целью исследования проводили в трех средах организма: плазме, эритроцитах и моче с использованием метода осаждения ВНиСММ раствором трихлоруксусной кислоты с последующей спектрофотометрией супернатанта на спектрофотометре с шагом длины волны 4 нм в диапазоне длин волн от 246 до 310 нм [16]. С целью верификации сравнимости исследуемых групп проведен анализ тяжести состояния и полиорганной дисфункции по шкалам SAPS (Simplified Acute Physiology Score) и SOFA (Sequential Organ Failure Assessments).

Статистическая обработка полученных результатов выполнена с использованием пакета статистических программ Excel, Statistica 6.0. С учетом разнородности групп по возрастному, половому признаку, а также принимая во внимание тот факт, что изучаемые группы малы по объему и требуется сравнение результатов внутри группы на этапах исследования, применение наиболее часто используемого параметрического метода с расчетом критерия Стьюдента было признано нецелесообразным. Для сравнения результатов каждого метода лечения внутри группы и результатов в разных группах на аналогичных этапах исследования исполь-

зован непараметрический критерий Вилкоксона. Значения считали достоверными при заданном критерии вероятности  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** При поступлении в ОРИТ тяжесть состояния пациентов во всех группах была сопоставима и составляла по критериям шкалы SAPS от  $16,96 \pm 0,54$  до  $18,13 \pm 0,92$  ( $p > 0,05$ ). Определяемая по шкале SOFA исходная степень органной дисфункции у больных всех групп предполагала высокую вероятность ее прогрессирования и

возможного летального исхода. Исходные показатели ВНиСММ — маркеров эндотоксикоза — у всех групп пациентов с распространенным перитонитом превышали допустимые значения в 1,5–2,0 раза (табл. 1).

Из приведенных данных очевидно, что внутривенная инфузия ГХН статистически значимо снижает содержание ВНиСММ на поверхности эритроцитов. Концентрация ВНиСММ в плазме изменялась иначе: отмечен ее рост на 3-и сутки послеоперационного периода на 11,2%, и только к 5-м суткам после операции произошло снижение показателя на 21,5% по сравнению с исходным. Рост концентрации к 3-м суткам исследования связан, очевидно, с перемещением части ВНиСММ с мембран эритроцитов в плазму крови и замедленной элиминацией их, что подтверждается и динамикой содержания ВНиСММ в моче. На 3-и сутки количество ВНиСММ в моче увеличилось на 15% ( $p > 0,05$ ) и только к 5-м сут-

Таблица 1

Динамика показателей ВНиСММ при различных методах детоксикации, усл. ед. (M±m)

Группа	Среда организма	Исходно	3-и сутки	5-е сутки
1-я, ГХН	Эритроциты	50,47±1,71	38,61±1,23 <sup>0,4</sup>	35,90±1,30 <sup>0,2,4</sup>
	Плазма	31,66±0,90	35,34±0,98 <sup>0,2,3</sup>	24,85±1,06 <sup>0,2,3</sup>
	Моча	35,34±1,02 <sup>4</sup>	40,62±1,01 <sup>0,3,4</sup>	52,34±1,77 <sup>0,4</sup>
2-я, ПА	Эритроциты	50,20±1,44	49,50±1,16 <sup>3</sup>	45,20±1,32 <sup>0,1,3</sup>
	Плазма	30,63±1,23	21,67±1,04 <sup>0,1,4</sup>	19,70±0,88 <sup>0,1,4</sup>
3-я, ПА+ГХН	Эритроциты	50,98±1,51	40,79±1,32 <sup>0,2,4</sup>	37,00±1,18 <sup>0,2,4</sup>
	Плазма	31,84±1,18	22,25±1,04 <sup>0,1,4</sup>	18,60±0,88 <sup>0,1,4</sup>
	Моча	32,36±1,00	52,57±1,61 <sup>0,1,2,4</sup>	46,53±1,17 <sup>0,4</sup>
4-я, контроль	Эритроциты	51,98±1,61	50,91±1,35 <sup>1,3</sup>	44,49±1,31 <sup>0,1,3</sup>
	Плазма	30,93±1,56	27,69±1,42 <sup>0,2,3</sup>	25,49±1,41 <sup>0,2,3</sup>
	Моча	32,09±0,75 <sup>1</sup>	35,53±1,50 <sup>1,3</sup>	39,27±1,19 <sup>0,1,2,3</sup>

Примечания: 0 — статистически значимые различия показателей в группе относительно исходного состояния ( $p < 0,05$ ); 1, 2, 3, 4 — достоверные отличия показателей в сравниваемых группах на одинаковых этапах исследования ( $p < 0,05$ ).

кам статистически значимо снизилось на 48% по сравнению с исходными данными. Данный факт объясняется тем, что почки являются основным выделительным органом, выводящим продукты распада эндотоксинов при внутривенном применении ГХН. Рост концентрации ВНиСММ в плазме на 3-и сутки исследования объясняется, скорее всего, недостаточным восстановлением экскреторной функции почек, что подтверждается медленным ростом уровня ВНиСММ в моче. Таким образом, ГХН, безусловно, является эффективным методом детоксикации, так как способен значительно снижать уровень основного маркера эндотоксикоза — МСиНММ. ГХН может с успехом применяться в послеоперационном периоде как самостоятельный метод детоксикации, поскольку не требует для проведения дорогостоящей аппаратуры, расходных материалов и прост в применении. Однако инфузия ГХН повышает «эндотоксиновую нагрузку» на основной орган элиминации токсинов из организма — почки, что требует дополнительных мер интенсивной терапии (сбалансированной инфузионной терапии, комплексного назначения диуретиков). Кроме того, при основной локализации ВНиСММ в плазме крови (стадия токсемии) эффект инфузии ГХН, видимо, будет недостаточным.

Эффективность изолированного ПА как метода детоксикации имеет свои особенности. Полученные данные демонстрируют отчетливую положительную динамику маркеров эндотоксикоза в плазме крови пациентов. Так, к 3-м суткам после проведенной манипуляции уровень их снизился на 29%, а к 5-м суткам — на 36%. Однако очевидны и недостатки изолированной процедуры ПА: уровень ВНиСММ на поверхности эритроцитов к 3-м суткам послеоперационного периода практически не меняется (снижение на 1,5%;  $p > 0,05$ ), т.е. ПА практически не влияет на эту фракцию ВНиСММ. На 5-е сутки отмечено его недостоверное снижение на 10%. Установлено статистически значимое повышение экскреции ВНиСММ с мочой на 25% к 3-м суткам и на 50,5% — к 5-м суткам послеоперационного периода. Следовательно, ПА — эффективный метод эфферентной терапии у больных с распространенным перитонитом в послеоперационном периоде, позволяющий снижать уровень ВНиСММ в плазме крови и восстанавливающий экскреторную функцию почек. Однако при высоком содержании ВНиСММ на мембранах эритроцитов методика не может быть признана достаточной, так как практически не влияет на эту фракцию ВНиСММ.

В 3-й группе (ПА+ГХН) динамика маркеров эндотоксикоза отличается от предыдущих данных. Отмечено

статистически значимое снижение ВНиСММ в плазме на 22,2% и 42% по отношению к исходным данным на 3-и и 5-е сутки исследования. Отчетливая динамика наблюдается и у ВНиСММ на мембранах эритроцитов: их содержание снижается на 41 и 28% на 3-и и 5-е сутки соответственно ( $p < 0,05$ ). В то же время в этой группе зарегистрирована совершенно иная динамика ВНиСММ в моче: резкий рост на 3-и сутки — на 62% ( $p < 0,05$ ) по отношению к исходным данным, что свидетельствует о повышении роли почечного механизма экскреции эндотоксинов при использовании данной методики. К 5-м суткам экскреция эндотоксинов уже менее выражена, показатель превышает исходные данные всего на 44%, что, по-видимому, объясняется снижением уровня ВНиСММ в плазме. Таким образом, комбинация ПА с ГХН по нашей методике не только позволяет устранить недостатки изолированного ПА как метода детоксикации, но и способствует усилению естественных механизмов детоксикации, в частности — экскреторной функции почек.

В контрольной группе, где по разным причинам методы эфферентной терапии не применялись, к 3-м суткам послеоперационного периода не отмечено существенной динамики содержания ВНиСММ на поверхности эритроцитов и в плазме, колебания составили 2 и 10% и расценены как несущественные. Только к 5-м суткам послеоперационного периода появляется умеренная положительная динамика: ВНиСММ в плазме и на эритроцитах снижаются на 17 и 15% соответственно (по отношению к исходным показателям). Отмечается статистически значимый рост их в моче на 22% только на 5-е сутки.

Отсутствие динамики показателей ВНиСММ в моче в раннем послеоперационном периоде свидетельствует о блокаде естественных механизмов детоксикации у больных с распространенным перитонитом и подтверждает тезис о необходимости включения методов эфферентной терапии в программу интенсивной терапии послеоперационного периода у пациентов данной категории.

Сочетанное применение ПА и ГХН позволяет добиться высокого детоксицирующего эффекта, несмотря на меньший объем удаляемой плазмы. Сокращение объема плазмозамещения, бесспорно, является положительным моментом, так как в данном случае требуется меньший объем донорской плазмы по окончании манипуляции (табл. 2). Это не только повышает безопасность жизни пациента, но и выгодно экономически для стационара. Из приведенных данных видно, что для достижения большего детоксицирующего эффекта

Таблица 2

Объемы плазмозамещения, плазмозамещения и уровень общего белка плазмы крови у больных при использовании ПА и ПА+ГХН ( $M \pm m$ )

Группа больных	Объем эксфузированной плазмы, мл	Объем перелитой после сеанса плазмы, мл	Общий белок до сеанса, г/л	Общий белок после сеанса, г/л
ПА+ГХН	1133±107	780±60	60,5±1,9	60,0±1,0
ПА	1263±88*	963±81*	63,6±4,3	59,0±3,1

\* — статистически значимые различия результатов между группами.

в группе ПА+ГХН потребовалась эксфузия плазмы на 10% меньше, чем в группе с изолированным ПА. Плазмотрансфузия после окончания манипуляции в этой группе была на 19% ниже, чем в контроле. Разница полученных результатов статистически значима. В то же время уровень общего белка плазмы до и после манипуляции существенно не отличался.

**Заключение.** Сочетанное применение плазмафереза с инфузией гипохлорита натрия, осуществляемой до плазмофильтра, приводит к усилению детоксицирующего эффекта стандартной манипуляции плазмафереза (что отчетливо отражает динамика маркеров эндогенной интоксикации в сравниваемых группах) и способствует восстановлению детоксицирующей функции почек.

Предложенный нами способ позволяет сделать плазмаферез универсальной методикой, эффективной на любой стадии эндотоксикоза, снижающей уровень ВНиСММ как на поверхности эритроцитов, так и в плазме крови. Уменьшение объема эксфузируемой плазмы при комбинации методик без потери детоксицирующего эффекта позволяет по окончании сеанса возмещать удаленный объем меньшим количеством донорской плазмы, уменьшает опасность плазмотрансфузии и снижает экономические затраты стационара на проведение процедуры плазмафереза.

## References

- Gostishchev V.K., Sazhin V.P., Avdovenko A.L. *Peritonit* [Peritonitis]. Moscow: Meditsina; 1992; 224 p.
- Ermolenko E.A., Frantsuzov V.N. *Trudy III Vsearmeyskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem «Infektsiya v khirurgii — problema sovremennoy khirurgii»* [proceedings of III All-army conference with international participation "Infection in surgery is the problem of modern surgery"]. Moscow; 2002; p. 4–6.
- Popov T.V., Glushko A.V., Lukashin O.V. *Hirurgia* 2007; 3: 67–70.
- Gurevich K.Ya., Kostyuchenko A.L. *Endogennye intoksikatsii. Tezisy Mezhdunadnogo simpoziuma* [Endointoxications. Abstracts of International symposium]. Saint Petersburg; 1994; p. 89.
- Rybachkov V.V., Kabanov E.N., Utkin A.K., Dzharrar A. *Materialy Mezhdunarodnoy konferentsii «Aktual'nye aspekty ekstrakorporal'nogo ochishcheniya krovi v intensivnoy terapii»* [Proceedings of International conference "Topical aspects of extracorporeal of blood clearance in intensive therapy"] Moscow; 2004; p. 58–59.
- Asanuma Y., Sato T., Kotanagi H. et al. Treatment of multiple organ failure through sepsis by blood purification. *Ther Apher Dial* 2004; 8(3): 185–189.
- Ronco C., Instini V., Bellomo R. et al. Rationale for the of extracorporeal treatments for sepsis. *Anesteziol Reanimatol* 2005; 2: 87–90.
- Kostyuchenko A.L. *Efferentnaya terapiya* [Efferent therapy]. Saint Petersburg: Foliant; 2003; 353 p.
- Luzhnikov E.A., Gol'dfarb Yu.S., Musselius S.G. *Detoksikatsionnaya terapiya* [Detoxication therapy]. Saint Petersburg: Lan'; 2000; 192 p.
- Beplot G. *Materialy 5-y Mezhdunarodnoy konferentsii «Aktual'nye aspekty ekstrakorporal'nogo ochishcheniya krovi v intensivnoy terapii»* [Proceedings of 5<sup>th</sup> International conference "Topical aspects of extracorporeal of blood clearance in intensive therapy"]. Moscow; 2006; p. 5–8.
- Busund R., Konkline V., Utrobin U., Nedashkovsky E. Plasmapheresis in severe sepsis and septic shock in prospective randomised, controlled trial. *Int Care Med* 2003; 28: 1434–1439.
- Ragimov A.A., Poreshina S.A. et al. *Plazmaferез pri sistemnom vospalitel'nom otvete* [Plasmapheresis in systemic inflammatory response]. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2008; 124 p.
- Panasenko O.M., Evgina S.A., Sergienko V.I. *Bull Eksp Biol Med* 1993; 8: 153–155.
- Romanchishen A.F. *Vestn Hir Im II Grekova* 2001; 160(3): 64–67. s
- Malakhova M.Ya. *Ekstremal'nye sostoyaniya i postreanimatsionnaya patologiya. Tezisy dokladov* [Extreme conditions and postresuscitation pathology. Abstracts of reports]. Novosibirsk; 1989; p. 89–91.
- Malakhova M.Ya. *Metody registratsii endogennoy intoksikatsii* [Recording techniques endointoxication]. Saint Petersburg: Izdatel'stvo MAPO; 1995.