

УДК 616.115.33

ВЛИЯНИЕ СТЕПЕНИ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ИНТОКСИКАЦИИ НА ПОКАЗАТЕЛЬ ИНДИВИДУАЛЬНОГО ВОСПРИЯТИЯ ВРЕМЕНИ У БОЛЬНЫХ ГЕМОФИЛИЕЙ

М. Ю. Аношина, П. В. Ющенко, В. И. Семеняка, М. В. Яговдик,
Е. В. Аверьянов, С. В. Бурнаева, А. В. Асса

**Институт гематологии и трансфузиологии Национальной академии медицинских наук Украины,
г. Киев, Украина**

Представлены результаты исследования взаимосвязи между показателями метаболической интоксикации и индивидуального восприятия времени (индивидуальной минуты) у 112 больных гемофилией с кровоизлияниями различной локализации.

Установлено, что критериями, позволяющими оценить способность организма больного к адаптации, являются показатели перекисного окисления липидов и проницаемости эритроцитарных мембран. Маркером изменений метаболизма в организме больных гемофилией при кровоизлияниях может служить показатель индивидуального восприятия времени, что позволяет рассматривать его как дополнительный критерий оценки клинического течения и эффективности лечения.

Ключевые слова: гемофилия, индивидуальное восприятие времени, метаболическая интоксикация, проницаемость эритроцитарных мембран, перекисное окисление липидов, молекулы средней массы.

METABOLIC INTOXICATION EFFECT ON INDIVIDUAL TIME PERCEPTION INDEX IN PATIENTS WITH HEMOPHILIA

M. Yu. Anoshina, P. V. Yuschenko, V. I. Semenyaka, M. V. Yagodvik,
E. V. Averianov, S. V. Burnayeva, O. V. Assa

**Institute of Haematology and Transfusiology National Academy of Medical Sciences of Ukraine,
Kiev, Ukraine**

The research results of the interrelation between the indices of metabolic intoxication and individual time perception (individual minute) in 112 patients with hemophilia with haemorrhages of various localization have been presented.

It has been ascertained, that the indices of lipid peroxidation and permeability of erythrocytic membranes are criteria that make it possible to assess the ability of an organism for adaption. The index of individual time perception may serve as a marker for metabolism changes in hemophilia patients' organism, which allow of considering it as an additional assessment criterion for the clinical course and cure rate.

Key words: hemophilia, individual time perception, metabolic intoxication, permeability of erythrocytic membranes, lipid peroxidation, intermediate mass molecules.

Введение

В настоящее время в развитых странах мира — США, Великобритании, Германии, Франции, России, Китае, Японии приоритетным направлением медицины является лечение больных с учетом влияния хронобиологических факторов (ХБФ). Установлено, что нарушение биологических ритмов, являющихся факторами адаптации организма к окружающей среде, предшествует и сопровождает развитие патологических состояний [2, 6, 8]. Одним из ХБФ, отображающих степень организации биологических ритмов человека, является индивидуальное восприятие времени, определяемое с помощью теста продолжительности индивидуальной минуты (ИМ) [4, 6]. Считается, что ИМ является критерием оценки адаптационных возможностей метаболических систем организма. Литературные данные и наши исследования 2000–2010 гг. показали, что у больных гемофилией па-

тологические изменения опорно-двигательного аппарата сопровождаются синдромом метаболической интоксикации (МИ).

Цель исследования

Исследование взаимосвязи между продолжительностью ИМ и показателями МИ у больных гемофилией при кровоизлияниях различной локализации.

Материалы и методы исследования

Было обследовано 112 больных гемофилией, находящихся на лечении в отделении хирургической гематологии и гемостазиологии ГУ «ИГТ НАМНУ». Средний возраст больных составлял $(32,9 \pm 1,8)$ года. В зависимости от показателя ИМ больных разделили на 3 группы. В 1-ю группу вошли пациенты ($n = 32$, 28,6 % от числа больных), адекватно оценивающие временной интервал, ИМ — $60,3 \pm 0,7$ с, во 2-ю группу ($n = 44$, 39,3 %) — лица, ускоряющие время, ИМ — $42,3 \pm 1,1$ с, в 3-ю ($n = 36$, 32,1 %) —

больные, замедляющие течение времени, ИМ — $78,2 \pm 1,3$ с. С целью исключения влияния суточных ритмов образцы крови для биохимических исследований всегда брали натощак утром с 8 до 10 ч. Исследования МИ включали определение проницаемости эритроцитарных мембран (ПЭМ) методом кривой мочевинового гемолиза [3], показателей перекисного окисления липидов (ПОЛ) модифицированным методом И. А. Волчегорского и соавт. [1] и молекул средней массы (МСМ) модифицированным методом Н. И. Габриэлян [5].

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты проведенных исследований представлены в таблице 1. Установлено, что при кровоизлияниях различной локализации у больных гемофилией по сравнению с практически здоровыми лицами, достоверно нарушается проницаемость клеточных мембран. У больных отмечено комбинированное изменение кривой мочевинового гемолиза (ПА/В-тип ПЭМ согласно классификации [3]). Снижение показателей в ее верхней части указывает на уплотнении струк-

туры мембраны, вероятно, в результате изменений ее белковой и липидной составляющих, а повышение в нижней части кривой — на возможную активацию процессов ПОЛ. Действительно, в эритроцитах и плазме крови при перекисном окислении как нейтральных липидов, так и фосфолипидов значительно повышается уровень изолированных двойных связей (ИДС) — субстратов ПОЛ, диеновых (ДК), триеновых (ТК) и оксодиеновых (ОДК) конъюгатов и конечных продуктов ПОЛ типа шиффовых оснований (ШО), за исключением содержания последних при перекисидации нейтральных липидов в эритроцитах (оно снижается). Также установлено, что при кровоизлияниях у больных гемофилией достоверно повышается уровень биологически активных олигопептидов, вызывающих дискоординацию метаболических процессов в организме (показатели D_{238} , D_{254} , D_{280}), изменяется пептидно/нуклеотидный коэффициент — $K_{238/260}$, коэффициент ароматичности — $K_{238/280}$ и коэффициент распределения — $K_{280/254}$.

Таблица 1 — Показатели метаболической интоксикации у больных гемофилией в зависимости от индивидуального восприятия времени, $M \pm m$

Показатели		1-я группа	2-я группа	3-я группа	
Пероксидация нейтральных липидов, Е/мл	Эритроциты	ИДС	$1,319 \pm 0,147^*$	$1,932 \pm 0,120^{*1}$	$1,851 \pm 0,139^{*1}$
		ДК	$0,625 \pm 0,076^*$	$1,201 \pm 0,084^{*1}$	$1,143 \pm 0,098^{*1}$
		ТК	$0,211 \pm 0,022^*$	$0,325 \pm 0,023^{*1}$	$0,322 \pm 0,029^{*1}$
		ОДК	$0,187 \pm 0,021^*$	$0,321 \pm 0,022^{*1}$	$0,304 \pm 0,027^{*1}$
		ШО	$0,049 \pm 0,011$	$0,040 \pm 0,003^*$	$0,041 \pm 0,004^*$
	Плазма	ИДС	$2,977 \pm 0,109^*$	$3,369 \pm 0,108^{*1}$	$3,561 \pm 0,155^{*1}$
		ДК	$2,047 \pm 0,143^*$	$2,063 \pm 0,093^*$	$2,481 \pm 0,126^{*1,2}$
		ТК	$0,450 \pm 0,028^*$	$0,457 \pm 0,026^*$	$0,553 \pm 0,037^{*1,2}$
		ОДК	$0,438 \pm 0,024^*$	$0,463 \pm 0,023^*$	$0,545 \pm 0,034^{*1,2}$
		ШО	$0,195 \pm 0,020$	$0,176 \pm 0,009$	$0,277 \pm 0,065$
Пероксидация фосфолипидов, Е/мл	Эритроциты	ИДС	$1,363 \pm 0,075^*$	$1,813 \pm 0,076^1$	$1,764 \pm 0,103^1$
		ДК	$0,747 \pm 0,046$	$1,118 \pm 0,061^{*1}$	$1,067 \pm 0,096^{*1}$
		ТК	$0,614 \pm 0,048$	$0,669 \pm 0,030^*$	$0,595 \pm 0,025^2$
		ОДК	$0,498 \pm 0,024$	$0,586 \pm 0,023^{*1}$	$0,539 \pm 0,023^*$
		ШО	$0,200 \pm 0,018^*$	$0,226 \pm 0,011^*$	$0,202 \pm 0,014^*$
	Плазма	ИДС	$4,428 \pm 0,223^*$	$5,400 \pm 0,169^{*1}$	$5,534 \pm 0,160^{*1}$
		ДК	$2,623 \pm 0,096^*$	$2,984 \pm 0,112^1$	$3,301 \pm 0,120^{1,2}$
		ТК	$1,454 \pm 0,034^*$	$1,633 \pm 0,070^1$	$1,655 \pm 0,057^1$
		ОДК	$1,848 \pm 0,049^*$	$1,980 \pm 0,073^*$	$2,149 \pm 0,065^{*1,2}$
		ШО	$0,275 \pm 0,093^*$	$0,105 \pm 0,007^{*1}$	$0,155 \pm 0,027^{*2}$
D_{238}		$0,191 \pm 0,022^*$	$0,196 \pm 0,016^*$	$0,207 \pm 0,014^*$	
D_{254}		$0,151 \pm 0,008^*$	$0,173 \pm 0,010^{*1}$	$0,170 \pm 0,007^{*1}$	
D_{260}		$0,178 \pm 0,008$	$0,204 \pm 0,010^1$	$0,199 \pm 0,007^1$	
D_{280}		$0,333 \pm 0,007^*$	$0,367 \pm 0,014^{*1}$	$0,381 \pm 0,009^{*1}$	
$K_{280/254}$		$2,282 \pm 0,077^*$	$2,225 \pm 0,058^*$	$2,173 \pm 0,087^*$	
$K_{238/260}$		$0,964 \pm 0,084^*$	$0,890 \pm 0,064^*$	$1,034 \pm 0,056^{*2}$	
$K_{238/280}$		$0,599 \pm 0,080^*$	$0,524 \pm 0,037^*$	$0,543 \pm 0,034^*$	
ПЭМ, в % гемолиза	1 (45:55)	$2,663 \pm 0,061^*$	$2,698 \pm 0,063^*$	$2,465 \pm 0,084^{1,2}$	
	2 (50:50)	$16,113 \pm 0,272^*$	$15,702 \pm 0,203^*$	$16,376 \pm 0,230^{*2}$	
	3 (55:45)	$51,686 \pm 1,676^*$	$50,449 \pm 0,278^*$	$45,728 \pm 0,822^{*1,2}$	
	4 (60:40)	$80,538 \pm 1,432^*$	$77,730 \pm 0,849^{*1}$	$79,259 \pm 0,863^*$	
	5 (65:35)	$93,059 \pm 0,752^*$	$91,642 \pm 0,324^1$	$93,188 \pm 0,581^{*2}$	

Примечание * Разница показателей по сравнению с контролем ($p < 0,05$); ¹ разница показателей по сравнению с 1-й группой ($p < 0,05$); ² разница показателей по сравнению с 2-й группой ($p < 0,05$)

Выявленные достоверные межгрупповые отличия исследованных показателей и данных корреляционного анализа свидетельствуют о взаимосвязи ИМ с такими маркерами МИ как ПЭМ и ПОЛ. Установлена положительная корреляция с ПЭМ (показатели точек кривой мочевинового гемолиза при разных по объему соотношениях мочевины и хлорида натрия, %): у больных 1-й группы — с 1–3-й точками ($r = 0,355$; $p < 0,05$), ($r = 0,455$; $p < 0,01$), ($r = 0,358$; $p < 0,05$) соответственно. У пациентов 3-й группы — с 1 и 3-й точками кривой, связь отрицательная ($r = -0,406$; $p < 0,01$), ($r = -0,353$; $p < 0,05$) соответственно. У больных 2-й группы такой корреляционной связи не выявлено. Также не обнаружено корреляции с показателями МСМ у пациентов 2-й и 3-й групп, а у больных 1-й группы — связь слабая ($r = 0,375$; $p < 0,05$). Установлено межгрупповое отличие в корреляционных связях ИМ и ПОЛ. Для больных 1 группы выявлена корреляция — с продуктами перекисного окисления нейтральных липидов в эритроцитах: ДК ($r = 0,568$; $p < 0,001$), ТК ($r = 0,443$; $p < 0,01$), ОДК ($r = 0,668$; $p < 0,001$) и в плазме крови: ДК ($r = -0,601$; $p < 0,001$), ТК ($r = -0,452$; $p < 0,01$), ОДК ($r = -0,474$; $p < 0,01$), а также с ТК ($r = -0,355$; $p < 0,05$) — при перекисидации фосфолипидов в эритроцитах. Для пациентов 2-й группы — с ДК ($r = 0,371$; $p < 0,01$), ОДК ($r = 0,329$; $p < 0,05$) — при перекисном окислении фосфолипидов и ШО ($r = 0,374$; $p < 0,01$) — нейтральных липидов в эритроцитах, а для больных 3-й группы — только с ШО ($r = -0,336$; $p < 0,05$) — при перекисидации фосфолипидов в эритроцитах и ОДК ($r = -0,346$; $p < 0,05$) — в плазме крови. Также выявлены межгрупповые отличия при корреляции ИМ с индексом и степенью перекисного окисления ней-

тральных липидов и фосфолипидов, с коэффициентом их распределения в эритроцитах и плазме крови. Полученные данные свидетельствуют о том, что больные 1-й группы, адекватно оценивающие временной интервал, обладают более высокой способностью к адаптации.

Таким образом, результаты проведенных исследований у больных гемофилией свидетельствуют, что при кровоизлияниях различной локализации критериями, позволяющими оценить способность организма больного к адаптации, являются показатели ПОЛ и ПЭМ. Установлена взаимосвязь показателей ИМ и МИ. Маркером изменений метаболизма может служить показатель индивидуального восприятия времени, что позволяет рассматривать его как дополнительный критерий оценки клинического течения и эффективности лечения больных гемофилией с кровоизлияниями.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Аношина, М. Ю. Оценка свободнорадикального окисления липидов в эритроцитах и плазме крови / М. Ю. Аношина, И. И. Лановенко // Физиологический журнал (укр.). — 1994. — № 40 (5–6). — С. 51–56.
2. Злыднева, М. А. Хронобиологические аспекты повышения эффективности терапии в клинике внутренних болезней: дис. ... канд. мед. наук (рукопись) / М. А. Злыднева. — Тула, 2006. — 171 с.
3. Колмаков, В. Н. Значение определения проницаемости эритроцитарных мембран (ПЭМ) в диагностике хронических заболеваний печени / В. Н. Колмаков, В. Г. Радченко // Терапевтический архив. — 1982. — № 2. — С. 59–62.
4. Моисеева, Н. И. Временная среда и биологические ритмы / Н. И. Моисеева, В. М. Сысуев. — Л.: Наука, 2004. — 128 с.
5. Показатели эндогенной интоксикации у больных острой миелобластной лейкемией / М. Ю. Аношина [и др.] // Здравоохранение Таджикистана. — 2009. — № 3. — С. 131–133.
6. Полищук, Н. А. К вопросу о сущности явления времени и эффективной хронотерапии хронических заболеваний / Н. А. Полищук // Врачебное дело. — 2008. — № 1–2. — С. 113–118.
7. Хильдебрандт, Г. Хронобиология и хрономедицина / Г. Хильдебрандт, М. Мозер, М. Лехвер. — М.: Арнебия, 2006. — 144 с.
8. Chronobiology in hematology and immunology / E. Haus [et al.] // Amer. J. Anatomy. — 2005. — Vol. 168, № 4. — P. 467–501.

УДК 616.5-002.525.5-07

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ЛАБОРАТОРНЫХ МАРКЕРОВ АНТИФОСФОЛИПИДНОГО СИНДРОМА ПРИ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКЕ

Н. А. Башлакова¹, Д. В. Шубенок¹, З. И. Кравчук², С. П. Марцев², Т. Д. Тябут²

¹Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск

²Республиканский научно-практический центр гематологии и трансфузиологии, г. Минск

Изучены уровни лабораторных маркеров антифосфолипидного синдрома — аутоантител к кардиолипину и $\beta 2$ -гликопротеину 1 классов IgG и IgM — при системной красной волчанке. Установлено, что повышение уровней маркеров антифосфолипидного синдрома наблюдается в 67 % случаев заболевания системной красной волчанкой. При развитии вторичного антифосфолипидного синдрома чаще выявляются аутоантитела класса IgG.

Ключевые слова: системная красная волчанка, антифосфолипидный синдром, антитела к кардиолипину, антитела к $\beta 2$ -гликопротеину 1.

DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF LABORATORY MARKERS FOR ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

N. A. Bashlakova¹, D. V. Shubenok¹, Z. I. Kravchuk², S. P. Martsev², T. D. Tyabut²

¹Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk

²Republican Research Center for Pediatric Oncology and Hematology, Minsk

The levels of the laboratory markers for antiphospholipid syndrome, i.e. cardiolipin autoantibodies and antibodies to $\beta 2$ -glycoprotein 1 IgG and IgM in systemic lupus erythematosus have been studied. It has been established that the