

( $R=0,70$ ,  $p=0,000005$ ), ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6 ( $R=0,55$ ,  $p=0,0009$ ); СРП и количество лейкоцитов ( $R=0,46$ ,  $p=0,01$ ), СРП и количество нейтрофилов ( $R=0,68$ ,  $p=0,00005$ ), ФНО- $\alpha$  и количество лейкоцитов ( $R=0,48$ ,  $p=0,006$ ), ФНО- $\alpha$  и количество нейтрофилов ( $R=0,61$ ,  $p=0,0004$ ), ИЛ-6 и количество лейкоцитов ( $R=0,55$ ,  $p=0,003$ ), ИЛ-6 и количество моноцитов ( $R=0,41$ ,  $p=0,04$ ).

Предикторной ценностью в отношении развития ПрФП обладают все изучаемые маркеры воспаления: СРП ( $\text{Beta}=0,569$ ,  $p=0,04$ ), ФНО- $\alpha$  ( $\text{Beta}=0,506$ ,  $p=0,00$ ), ИЛ-1 $\beta$  ( $\text{Beta}=0,268$ ,  $p=0,00$ ), ИЛ-6 ( $\text{Beta}=0,370$ ,  $p=0,0008$ ). При многофакторном регрессионном анализе независимую прогностическую значимость сохранил только СРП ( $\text{Beta}=0,323$ ,  $p=0,048$ ).

Полученные значимые межгрупповые отличия по уровню провоспалительных цитокинов и результаты регрессионного анализа явились основанием для проведения расчета априорных и апостериорных шансов развития некоторых прогностически неблагоприятных ситуаций, в частности ПрФП у лиц с ИБС.

Для СРП получена точка разделения 2,6 мг/л, превышение которой считали достаточным основанием для качественной оценки риска развития ПрФП ( $p=0,001$ ). Диагностическая эффективность для значения 2,6 мг/л была максимальной и составляла 0,54. Анализ апостериорных шансов продемонстрировал тенденцию увеличения риска развития ФП с повышением уровня СРП: рост СРП с 2,6 до 5,7 мг/л сопровождался увеличением шанса развития ФП в 3,5 раза.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Амосова Е.Н., Шпак Я.В., Недожид А.В., Продусевич Л.В. Изменение содержания цитокинов в сыворотке у больных с диастолической сердечной недостаточностью // Укр. кардіол. журн. – 2003. – №4. – С.62-64.
2. Дабровски А., Дабровски Б., Пиотрович Р. Суточное мониторирование ЭКГ. – Пер. с польск. – М.: Медпрактика, 1998. – 208 с.
3. Дранкина О.М., Костюкевич М.В. Артериальная гипертензия: от фибрилляции предсердий и инсульта до метаболического синдрома // Справочник поликлинического врача. – 2010. – №8. – С.8-10.
4. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Мониторирование артериального давления: методические аспекты и клиническое значение. – М., 1999.

**Информация об авторах:** Григориади Наталья Евгеньевна – врач-кардиолог, к.м.н., тел. (342)2988555, e-mail: grigoriadinata@mail.ru; Василец Любовь Михайловна – профессор кафедры, д.м.н.; Карпунина Наталья Сергеевна – доцент кафедры, д.м.н.; Гордийчук Римма Николаевна – врач-кардиолог; Щербенев Владимир Михайлович – врач-кардиолог, д.м.н.

© МАРКЕЛОВА Е.И., КОРСАКОВА Ю.О., БАРСКОВА В.Г. – 2013  
УДК: 616.12-07

#### ГИПЕРТРОФИЯ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ ПОДАГРОЙ

Евгения Иннокентьевна Маркелова, Юлия Олеговна Корсакова, Виктория Георгиевна Барскова  
(НИИ ревматологии РАМН, директор – акад. РАМН, д.м.н., проф. Е.Л. Насонов)

**Резюме.** Целью настоящего исследования было изучение частоты встречаемости гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ) у больных подагрой молодого и среднего возраста (< 55 лет). Обследовано 57 больных мужского пола с кристалл верифицированным диагнозом подагры. Всем больным (находящимся в межприступном периоде заболевания) было выполнено эхокардиографическое исследование сердца в М и В режимах, рассчитывался индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ). За гипертрофию левого желудочка принимали увеличение ИММЛЖ > 115г/м<sup>2</sup>. В результате исследования ГЛЖ была выявлена у 23 (40,4%). Она ассоциировалась с возрастом, артериальной гипертензией, ожирением, гиперурикемией, повышением уровня С-реактивного белка.

**Ключевые слова:** подагра, гипертрофия миокарда левого желудочка, эхокардиографическое исследование сердца, артериальная гипертензия, гиперурикемия, С-реактивный белок, ожирение.

#### LEFT VENTRICULAR HYPERTROPHY IN PATIENTS WITH GOUT

E.I. Markelova, J.O. Korsakova, V.G. Barskova

(Institute of Rheumatology RAMS)

**Summary.** The objective of this trial was to study the prevalence of left ventricular hypertrophy (LVH) in patients with gout of young and middle age (< 55 years). A total of 57 men with crystal-proven gout were examined. The echocardiography was performed in all patients in M and B regimens, index of mass myocardium of left ventricle has been calculated (performed during intercritical period). Index of mass myocardium of left ventricle greater than  $115\text{g/m}^2$  was regarded as LVH. LVH was found in 23 (40,4%) of patients. LVH is associated with age, arterial hypertension, hyperuricemia, C-reactive protein, obesity.

**Key words:** gout, left ventricular hypertrophy, echocardiography, arterial hypertension, hyperuricemia, C-reactive protein, obesity.

Гипертрофия миокарда, преимущественно левого желудочка (ГЛЖ) занимает особую позицию среди структурных изменений сердца, являясь естественным ответом на любое повреждение или нагрузку [32,37]. По данным Корнельского и Фрамингемского исследований, при наличии ГЛЖ риск сердечно-сосудистых осложнений повышается в 2-4 раза независимо от возраста, пола и других факторов риска (ФР) [25,31]. Известно, что повышение артериального давления (АД) способствует поражению органов-мишеней, в том числе развитию ГЛЖ [5]. Более того, ГЛЖ при артериальной гипертензии (АГ) является независимым ФР сердечно-сосудистой заболеваемости (ССЗ) и смертности, что было подтверждено в ряде крупных исследований [8,9,25,26,36,44,55].

По данным различных исследователей, частота АГ среди больных с подагрой колеблется от 2 до 52%, составляя в среднем 36-41%, а при наличии метаболического синдрома (МС) увеличивается до 72% [2,29,56,60,63]. Согласно данным ряда авторов гиперурикемия (ГУ) сама по себе приводит к повышению АД [7,12,22,50,51,53], развитию протеинурии, почечной дисфункции, а в случае уже имеющегося поражения почек эти показатели усугубляются [23]. В других работах было продемонстрировано, что ГУ приводит к поражению сосудов почек через механизмы, связанные с активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), что в свою очередь становится причиной повышения АД [20,21,34,35,38].

О наличии ассоциации уровня мочевой кислоты (МК) с ГЛЖ данные неоднозначны. В ряде исследований установлена взаимосвязь ГУ с массой миокарда левого желудочка (ММЛЖ) и другими маркерами органного поражения [6,11,19,58]. Другие авторы не выявили значимой ассоциации ГУ с ММЛЖ, атеросклерозом сонных артерий или микроальбуминурией [13].

Однако в исследовании LIFE (Losartan Intervention For End-point reduction in hypertension study), в котором сравнивалось действие лозартана и атенолола у больных высокого риска с гипертензией и ГЛЖ, было продемонстрировано снижение частоты осложнений АГ на фоне применения блокатора АТ1-рецепторов лозартана, связанное в том числе со снижением уровня МК в сыворотке крови [14]. Это объяснялось большей степенью регресса ГЛЖ за счет наличия у лозартана специфических протективных тканевых эффектов, не связанных с уровнем АД [14].

В недавно опубликованной работе С-Ф. Куо и соавт [28] продемонстрировали ассоциацию ГУ с увеличением жесткости сосудистой стенки (по значениям лодыжечно-плечевого индекса) и ГЛЖ (отношение шансов (ОШ) 1,75; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,24-2,47 и ОШ 1,41; 95% ДИ 1,04-1,91) у мужчин и женщин соответственно, с поправкой на возраст, протеинурию, повышенный уровень С-реактивного белка (СРБ), компоненты МС. Было показано, что ГУ наряду с другими ФР, связанными с атеросклерозом, может играть роль в развитии ГЛЖ, за счет увеличения жесткости сосудистой стенки.

В литературе отмечена связь маркеров воспаления с развитием ГЛЖ, что объяснялось влиянием СРБ на активацию рецепторов ангиотензина II (АТ II), способствующую развитию дисфункции эндотелия [54]. У больных подагрой уровень СРБ остается высоким

даже в межприступном периоде, что свидетельствует о наличии латентного воспалительного процесса [46]. Считается, что отложение кристаллов уратов в суставах и периартикулярных тканях служит фактором, поддерживающим субклиническое воспаление у больных в межприступный период болезни [46]. Можно предположить, что у больных подагрой в развитие ГЛЖ вносит вклад и длительно сохраняющееся воспаление.

Таким образом, высокая встречаемость АГ у больных подагрой, а так же наличие дополнительных ФР (избыточный вес, инсулинорезистентность и сахарный диабет (СД), повышение уровня СРБ) делают необходимым проведение ранней диагностики поражения органов-мишеней, в частности выявления ГЛЖ, с целью профилактики развития сердечно-сосудистых осложнений. Наиболее чувствительным методом диагностики ГЛЖ и оценки сердечно-сосудистого риска является эхокардиографическое исследование сердца (ЭхоКГ) [31, 41].

## Материалы и методы

В исследование включено 57 больных подагрой мужского пола, обратившихся в ФГБУ «НИИР» РАМН. Диагноз подагры был достоверным кристалл-верифицированным [59]. На момент проведения обследования больные находились в межприступном периоде заболевания.

Возраст больных на момент включения составил 44,8 [40,1; 51,7] лет. Средний возраст на момент дебюта заболевания – 38,6 [32,1; 45,3] лет, медиана длительности болезни – 5,2 [3,1; 8,1] года. У 41 (71,9%) больного отмечалось рецидивирующее, у 16 (28,1%) – хроническое течение заболевания. Медиана количества пораженных суставов на момент осмотра составила 5,0 [3,0; 7,0]. Медиана числа эпизодов артрита за последний год – 3,0 [2,0; 4,0], (от 1 до 10). Подкожные тофусы выявлены у 14 (24,6%) больных, медиана количества тофусов составила 2,0 [1,0; 6,0] с колебаниями от 1 до 10. Внутрикостные тофусы (симптом «пробойника») имели место у 13 (22,8%) больных. Медиана сывороточного уровня МК составляла 533,9 [436; 600,1] мкмоль/л.

На момент осмотра ишемическая болезнь сердца (ИБС) выявлялась у 9 (15,8%), АГ – у 41 (71,9%), нефропатия – у 35 (61,4%), хроническая болезнь почек (ХБП) – у 1 (1,8%), хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – у 1 (1,8%), СД 2 типа – у 7 (12,3%), инфаркт миокарда (ИМ) был в анамнезе у 1 (1,8%) больного.

Оценивались следующие антропометрические параметры: рост, вес, окружность талии (ОТ, см), окружность бедер (ОБ, см), соотношение ОТ/ОБ, индекс массы тела (ИМТ). Диагностика ожирения и его степени осуществлялась по ИМТ в соответствии со схемой, рекомендованной ВОЗ [43,61,62]. Признаком абдоминального типа ожирения считалось ОТ/ОБ больше 1,0 [48]. Избыточная масса тела ( $25\text{-}29,9\text{ кг/м}^2$ ) встречалась у 22 (38,6%), ожирение – у 31 (54,4%) обследованного. Абдоминальный тип отложения жировой ткани был выявлен у 29 (50,9%) больных.

Диагноз АГ устанавливался больным в соответствии с критериями Европейского общества кардиологов и Европейского общества по артериальной гипертензии 2007 г. [33].

Выполнялись биохимические анализы крови стандартными методами. Концентрацию СРБ в сыворотке крови определяли методом лазерной нефелометрии на приборе «BN ProSpec».

Всем больным была выполнена ЭхоКГ в М и В режимах при помощи ультразвуковой системы «Vivid» (США). Расчет ММЛЖ проводили по формуле:

$$0,8 [1,04(ТМЖП+КДР+ТЗСЛЖ)З - КДРЗ]+0,6,$$

где ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки, КДР – конечный диастолический размер, ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка [15]. Индекс ММЛЖ рассчитывали как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела. За гипертрофию левого желудочка принимали увеличение ИММЛЖ > 115 г/м<sup>2</sup> [30]. Увеличение ТМЖП и/или ТЗСЛЖ ≥ 1,2 см считалось признаком гипертрофии МЖП и/или ЗСЛЖ [1]. Для выявления типа ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) проводился расчет относительной толщины стенок (ОТС) ЛЖ по формуле:

$$ОТС = (ТМЖП+ТЗСЛЖ)/КДР [1].$$

На основании значений ИММЛЖ и ОТС выделялись следующие геометрические типы ЛЖ [33]:

1. концентрическая гипертрофия (ОТС ≥ 0,42 и ИММЛЖ больше нормы);

2. эксцентрическая гипертрофия (ОТС < 0,42 и ИММЛЖ больше нормы);

3. концентрическое ремоделирование (ОТС ≥ 0,42 и нормальный ИММЛЖ);

4. нормальная геометрия ЛЖ (ОТС < 0,42 и нормальный ИММЛЖ).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Statistica 6.0 (Statsoft, США). Результаты представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Ме [ИР]). Для сравнения двух независимых групп применялся непараметрический критерий Манна-Уитни. Анализ взаимосвязи двух признаков проводился с использованием непараметрического корреляционного анализа Спирмена. Результаты этого анализа представлены коэффициентом корреляции – R и значением p. Сравнение трех и более независимых групп проводилось с применением метода ANOVA по Краскелу-Уолису (H-тест). Для сравнения частот качественных признаков в группах применялся критерий χ<sup>2</sup>. За статистически значимые принимались различия на уровне p < 0,05. Поправку Бонферрони использовали для множественных парных сравнений.

## Результаты и обсуждение

ЭхоКГ исследование было выполнено 57 больным подагрой. Критерием для проведения данного исследования был возраст моложе 55 лет, с целью выявить частоту выявляемости ГЛЖ среди лиц молодого и среднего возраста.

По данным нашего исследования ГЛЖ (ИММЛЖ > 115 г/м<sup>2</sup>) встречалась у 23 (40,4%) больных подагрой. Также оценивались структурно-геометрические изменения левого желудочка в зависимости от типа ремоделирования ЛЖ. В целом различные типы ремоделирования ЛЖ выявлялись у 68,4% больных (табл. 1). Примерно у половины из них выявлялась либо концентрическая гипертрофия ЛЖ, либо концентрическое ремоделирование ЛЖ.

Проведенный статистический анализ продемонстрировал значимую связь показателей ЭхоКГ, отражающих наличие ГЛЖ, с рядом клинико-лабораторных характеристик (табл. 2). Было выявлено, что у больных

Таблица 1  
Типы ремоделирования миокарда левого желудочка у больных подагрой (n=57)

Тип ремоделирования	Количество больных, n (%)
Концентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ	19 (33,3%)
Эксцентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ	3 (5,3%)
Концентрическое ремоделирование ЛЖ	17 (29,8%)
Нормальная геометрия ЛЖ	18 (31,6%)

подагрой факторами, ассоциирующимися с увеличением ИММЛЖ, ТМЖП, ТЗСЛЖ, являлись: ожирение, уровень ДАД, сывороточный уровень СРБ и МК, общее количество пораженных суставов, ТИМ.

Для оценки влияния различных ФР на параметры

Таблица 2  
Корреляция параметров ЭхоКГ, отражающих наличие гипертрофии миокарда левого желудочка, с рядом клинико-лабораторных показателей

Параметры	Индекс массы миокарда левого желудочка, г/м <sup>2</sup>	Толщина межжелудочковой перегородки, см	Толщина задней стенки левого желудочка, см
Индекс массы тела	–	R=0,29; p<0,02	R=0,33; p<0,012
Объем талии, см	–	R=0,44; p<0,0006	R=0,32; p<0,014
ДАД, мм рт.ст.	–	R=0,39; p<0,002	–
Мочевая кислота, мкмоль/л	R=0,31; p<0,018	R=0,42; p<0,001	R=0,30; p<0,02
С-реактивный белок, мг/л	R=0,34; p<0,013	–	–
Общее количество пораженных суставов	R=0,38; p<0,004	–	R=0,37; p<0,005

ЭхоКГ, отражающие наличие ГЛЖ, больные были разделены на две группы в соответствии с значениями ИММЛЖ: I-ю составили 23 (40,4%) больных с ГЛЖ (ИММЛЖ > 115 г/м<sup>2</sup>), II-ю – 34 (59,6%) больных без ГЛЖ (ИММЛЖ ≤ 115 г/м<sup>2</sup>).

ИММЛЖ у больных I группы составлял 135,1 [126,7; 158,5] г/м<sup>2</sup> и у больных II группы – 103 [90,9; 108,4] г/м<sup>2</sup> (p<0,000001).

Больные двух групп были сопоставимы по возрасту на момент исследования (44,5 [41,7; 49,7] и 45,5 [36,7; 53,6] года соответственно, p=0,97), возрасту на момент начала подагры (39,9 [29,3; 43,8] и 39,3 [32,5; 45,5] года соответственно, p=0,37) и ее длительности (5,7 [3,7; 12] и 5,2 [1,9; 7,9] года соответственно, p=0,15).

Отличий по течению подагры между I и II группами не выявлено, за исключением общего количества пораженных суставов (6 [5; 8] и 4 [2,5; 5] соответственно, p<0,04) и сывороточному уровню МК (569 [505,6; 647] и 477 [415; 571] соответственно, p<0,01).

Анализ антропометрических данных показал, что большинство больных в обеих группах имели избыточную массу тела или страдали ожирением (21 (91,3%) и 32 (94,1%) человек соответственно, p=0,68). Абдоминальный тип отложения жировой ткани (ОТ/ОБ>1) встречался примерно у половины больных в обеих группах: в I группе – у 12 (52,2%) и во II – у 17 (50%) больных соответственно (p=0,87). Группы были сопоставимы по

Таблица 3  
Показатели ЭхоКГ и типы ремоделирования миокарда левого желудочка у больных подагрой I и II групп

Показатели	Больные с ГЛЖ, n=23	Больные без ГЛЖ, n=34
ТМЖП, см, Ме [ИР]	1,3 [1,2; 1,39]	1,08 [0,97; 1,2]
ТЗСЛЖ, см, Ме [ИР]	1,27 [1,17; 1,35]	1,0 [0,93; 1,12]
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup> , Ме [ИР]	135,1 [126,7; 158,5]	103 [90,9; 108,4]
Концентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ, n (%)	20 (87%)	0 (0%)
Эксцентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ, n (%)	3 (13%)	0 (0%)
Концентрическое ремоделирование ЛЖ, n (%)	0 (0%)	16 (47,1%)
Нормальная геометрия ЛЖ, n (%)	0 (0%)	18 (52,9%)

Примечания. ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки; ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка.



ставимы по частоте выявления сопутствующих заболеваний.

В таблице 3 представлены показатели ЭхоКГ, отражающие наличие ГЛЖ, и типы ремоделирования ЛЖ у больных I и II группы. У больных I группы преимущественно выявлялась концентрическая или эксцентрическая гипертрофия ЛЖ. Во II группе почти у половины больных обнаружено концентрическое ремоделирование ЛЖ, у остальных больных сохранялась нормальная геометрия ЛЖ (табл. 3).

Статистический анализ выявил в I группе

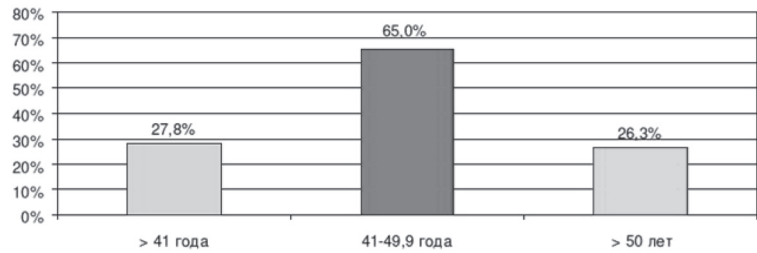


Рис. 1. Частота гипертрофии миокарда левого желудочка в разных возрастных группах.

Таблица 4  
Корреляция параметров ЭхоКГ, отражающих наличие гипертрофии миокарда левого желудочка, с рядом клинко-лабораторных показателей в I группе больных

Параметры	Индекс массы миокарда левого желудочка, г/м <sup>2</sup>	Толщина межжелудочковой перегородки, см	Толщина задней стенки левого желудочка, см
САД на момент осмотра, мм рт. ст.	–	–	R=0,51; p<0,012
ДАД на момент осмотра, мм рт. ст.	R=0,43; p<0,03	R=0,51; p<0,01	R=0,61; p<0,0019
ОТ, см	–	–	R=0,51; p<0,01
ОТ/ОБ	–	–	R=0,46; p<0,02
С-реактивный белок, мг/л	R=0,59; p<0,003	R=0,56; p<0,006	–

значимую связь между показателями ЭхоКГ, отражающими наличие ГЛЖ, и значениями САД, ДАД на момент осмотра, уровнем СРБ, ОТ, ОТ/ОБ (табл. 4). Во II группе показатели ЭхоКГ коррелировали с ИМТ, ОТ, сывороточным уровнем МК (табл. 5).

Таким образом, больные I и II группы были сопоставимы по возрасту на момент осмотра и дебюту подагры, ее длительности, вариантам течения, за исключением общего количества пораженных суставов и сывороточного уровня МК. При оценке характера ремоделирования ЛЖ в I группе в основном выявлялась концентрическая и эксцентриче-

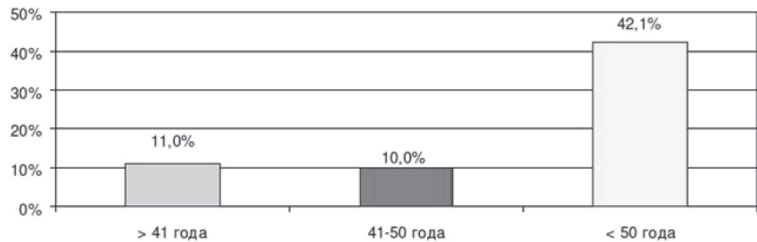


Рис. 2. Приверженность больных к приему антигипертензивных препаратов в разных возрастных группах.

группе больных (рис. 2).

Не было выявлено значимых различий между больными трех групп по частоте ожирения, клиническим особенностям подагры, сывороточному уровню МК и СРБ. Учитывая наличие тенденции к увеличению показателей ИММЛЖ с возрастом можно предположить, что возраст также является фактором развития ГЛЖ у больных подагрой. Однако более низкие значения ИММЛЖ у больных 3-й группы вероятно обусловлены их большей приверженностью к приему антигипертензивных препаратов, в сравнении с больными других возрастных групп. Это позволяет предположить наличие положительного профилактического эффекта на развитие ГЛЖ в случае назначения своевременной терапии.

В нашем исследовании ГЛЖ встречалась у 40,4% больных подагрой.

На развитие ГЛЖ оказывают влияние различные факторы – возраст, пол, АГ, избыточная масса тела, состояние РААС [5,17,31,45]. Считается, что АГ является одной из основных причин, приводящих к развитию ГЛЖ [5]. Среди больных подагрой, включенных в исследование, АГ в целом по группе выявлялась у 71,9%. Частота АГ при наличии и отсутствии ГЛЖ была сопоставимо высокой. В целом по группе статистически значимая связь отмечалась только между ТМЖП и уровнем ДАД, а в группе больных с ИММЛЖ > 115 г/м<sup>2</sup> значения ТМЖП, ТЗСЛЖ коррелировали с уровнем САД и ДАД.

Другой возможной причиной развития ГЛЖ является ожирение. Известно, что избыток жировой ткани

Таблица 5  
Корреляция параметров ЭхоКГ с рядом клинко-лабораторных показателей во II группе больных

Параметры	Толщина межжелудочковой перегородки, см
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	R=0,39; p<0,02
ОТ, см	R=0,50; p<0,002
Мочевая кислота, ммоль/л	R=0,37; p<0,03

ская гипертрофия ЛЖ, во II группе почти у половины больных выявлялось концентрическое ремоделирование ЛЖ.

Основными факторами, влияющими на увеличение ТМЖП, ТЗСЛЖ, ИММЛЖ у больных I группы являлись – уровень САД и ДАД, СРБ, ОТ и соотношение ОТ/ОБ, во II – ИМТ, ОТ и сывороточный уровень МК.

Учитывая значительное влияние возраста на развитие ГЛЖ и отсутствие линейной зависимости ИММЛЖ от возраста, больные подагрой были разделены на три группы. В 1-ю вошли больные в возрасте до 41 года, во 2-ю – от 41 до 49,9 лет, в 3-ю – ≥ 50 лет. Результаты сравнения этих групп представлены в таблице 6.

Наибольшие значения ИММЛЖ и частота ГЛЖ (рис.

Таблица 6  
Сравнительная характеристика показателей ИММЛЖ в разных возрастных группах больных, Ме [интерквартильный размах]

Показатель	<41 года, n=18	41-49,9 лет, n=20	≥ 50 лет, n=19	H-тест
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	105,7 [97,2; 118,4]	129,6 [108,9; 140,1]	108,3 [95,8; 116,1]	p<0,01

Примечания. ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка.

провоцирует развитие ГЛЖ за счет объемной перегрузки сердца и непосредственного повреждения сердечной мышцы компонентами РААС – АГ II и альдостероном [18,39,40,42]. При сочетании ожирения с АГ риск развития ГЛЖ значительно увеличивается. Для сравнения: частота ГЛЖ у больных АГ с нормальной массой тела составляет 28%, у лиц с ожирением без АГ – 22%, а у больных АГ с ожирением – 64% [4,17]. В нашем исследовании статистический анализ показал наличие значимой связи между значениями ЭхоКГ, отражающими наличие ГЛЖ, и ИМТ, ОТ, ОТ/ОБ в целом по группе. Также выявлена ассоциация между показателями, отражающими наличие ГЛЖ, и ОТ, отношением ОТ/ОБ в группе больных с ИММЛЖ > 115 г/м<sup>2</sup> и с ИММЛЖ ≤ 115. Таким образом, можно предположить, что наличие ожирения, как и повышение уровня АД, оказывало влияние на развитие ГЛЖ у больных подагрой.

При изучении взаимосвязи ГУ и ГЛЖ были получены неоднозначные результаты. Одни авторы не выявляли значимой ассоциации МК с ММЛЖ [13]. Другие отмечали наличие связи ГУ с ГЛЖ [6,11,14,19,58], что подтверждено недавними исследованиями о влиянии МК на развитие ГЛЖ [28]. Нами была обнаружена взаимосвязь между увеличением уровня МК и ИММЛЖ, ТМЖП и ТЗСЛЖ в общей группе больных. Также статистически значимая связь была выявлена между показателями ИММЛЖ, ТМЖП и уровнем МК в группе больных подагрой без ГЛЖ.

В литературе отмечена связь маркеров воспаления и ГЛЖ [54]. На экспериментальных моделях убедительно показана связь воспаления с РААС, симпатико-адреналовой системой, эндотелиальной дисфункцией [10,47]. Существует несколько механизмов, объясняющих возможную взаимосвязь между воспалением и поражением органов-мишеней. Чрезмерная активация РААС, в частности АТ II, вызывает неблагоприятные эффекты: вазоконстрикцию, активацию синтеза альдостерона, гипертрофию миокарда, пролиферацию гладкомышечных клеток и др. Нами обнаружена взаимосвязь между уровнем СРБ и ИММЛЖ в общей группе, показателями ИММЛЖ, ТМЖП в группе больных с ГЛЖ. Это может указывать на вклад воспаления в развитие ГЛЖ у больных подагрой. О значении длительности и тяжести подагры может свидетельствовать наличие корреляции между общим количеством пораженных суставов и ИММЛЖ.

Известно, что тип гипертрофии, наряду с увеличением ММЛЖ, является предиктором ССЗ. Так, по данным Фрамингемского исследования риск сердечно-сосудистых осложнений минимален у больных с нормальной геометрией ЛЖ и максимален у пациентов с

концентрической гипертрофией ЛЖ [27]. По нашим данным различные типы ремоделирования ЛЖ выявлялись больше, чем у половины больных подагрой, включенных в исследование. На ремоделирование миокарда могут оказывать влияние различные факторы такие, как возраст, масса тела, уровень САД [3,16,52].

У большинства наших больных с ИММЛЖ > 115 г/м<sup>2</sup> наблюдалась концентрическая гипертрофия ЛЖ. В группе больных с ИММЛЖ ≤ 115 г/м<sup>2</sup> примерно у половины больных выявлено концентрическое ремоделирование ЛЖ.

Лица с более высоким показателем ОТС, в том числе с ИММЛЖ ≤ 115 г/м<sup>2</sup> (т.е. при концентрическом ремоделировании), имеют больший риск сердечно-сосудистых осложнений в сравнении с больными с нормальной геометрией ЛЖ [1]. Кроме того концентрическое ремоделирование является ранней стадией патологического процесса, приводящего к концентрической гипертрофии ЛЖ [1,27].

Мы также оценивали влияние возраста на развитие ГЛЖ у больных подагрой. Учитывая отсутствие различий между возрастными группами по клинико-лабораторным показателям и частую встречаемость АГ, а также нарастание показателей ИММЛЖ от 1-й ко 2-й группе, можно предположить влияние возраста на формирование ГЛЖ. В нашем исследовании наибольшие значения ИММЛЖ выявлялись среди больных 41-49,9 лет. Меньшие значения ИММЛЖ у больных старше 50 лет вероятно объясняются большей приверженностью к приему антигипертензивных препаратов.

Данное исследование является одномоментным и не позволяет провести динамическую оценку влияния ФР на развитие ГЛЖ у больных подагрой. Необходимы дальнейшие проспективные исследования по изучению взаимосвязи между ФР и формированием ГЛЖ при этом заболевании, так как ГЛЖ является независимым предиктором сердечно-сосудистых осложнений и смертности как у пациентов с АГ, так и в общей популяции [24,49,57].

Таким образом, ГЛЖ у больных подагрой ассоциировалась с возрастом, АГ, ожирением, ГУ, повышением уровня СРБ. У больных с ИММЛЖ > 115 г/м<sup>2</sup> отмечалась высокая частота концентрической гипертрофии ЛЖ наиболее неблагоприятной в плане развития сердечно-сосудистых осложнений. Выявлена высокая встречаемость концентрического ремоделирования среди больных подагрой с ИММЛЖ ≤ 115 г/м<sup>2</sup>, что также позволяет отнести этих больных к группе высокого риска развития ССЗ, и требует проведения активных профилактических мер для предотвращения сердечно-сосудистых осложнений.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Васюк Ю.А. Функциональная диагностика в кардиологии: клиническая интерпретация. – М.: Практическая медицина, 2009. – 312 с.
2. Ильина А.Е., Барскова В.Г., Насонов Е.Л. Применение лозартана у больных подагрой // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. – №7(2). – С.51-53.
3. Лазебник Л.Б., Комиссаренко И.А., Милукова О.М. Систолическая артериальная гипертония у пожилых // Русский медицинский журнал. – 1997. – №5(20). – С.6-9.
4. Мычка В.Б., Горностаев В.В., Шикина Н.Ю., Чазова И.Е. Артериальная гипертония и ожирение // Consilium-medicum (Приложение). – 2001. – №2. – С.17-22.
5. Российское медицинское общество по артериальной гипертонии. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Российские рекомендации (4-й пересмотр) // Системные гипертензии. – 2010. – №3. – С.5-33.
6. Alderman M.N., Cohen H., Madhvan S., et al. Serum uric acid and cardiovascular events in successfully treated hypertensive patients // Hypertension – 1999. – Vol. 34. – P.144-150.
7. Alper A.B. Jr, Chen W., Yau L., et al. Childhood uric acid predicts adult blood pressure: the Bogalusa Heart Study // Hypertension. – 2005. – Vol. 45. – P.34-38.
8. Bikkina M., Levy D., Evans J., et al. Left ventricular mass

and the risk the stroke in elderly cohort: The Framingham Study // JAMA. – 1994. – Vol. 272. – P.33-36.

9. Bots M.L., Nikitin Y., Salonen J.T., et al. Left ventricular hypertrophy and risk of fatal and non-fatal stroke. EUROSTROKE: a collaborative study among research centres in Europe // J Epidemiol Community Health. – 2002. – Vol. 56 (Suppl 1). – P.8-13.

10. Braiser A.R., Resinos A., Eledrisi M.S. Vascular inflammation and the renin-angiotensin system // Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology. – 2002. – Vol. 22. – P.1257-1266.

11. Campo C., Ruilope L.M., Segura J., et al. Hyperuricemia, low urine urate excretion and target organ damage in arterial hypertension // Blood press. – 2003. – Vol. 12. – P.277-283.

12. Choi H.K., Atkinson K., Karlson E.W., Curhan G. Obesity, weight change, hypertension, diuretic use, and risk of gout in men: the health professionals follow-up study // Arch Intern Med. – 2005. – Vol. 165. №7. – P.742-748.

13. Cuspidi C., Valerio C., Sala C., et al. Lack of association between serum uric acid and organ damage in a never-treated essential hypertensive population at low prevalence of hyperuricemia // Am J Hypertens. – 2007. – Vol. 20. – P.678-685.

14. Dahlof B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E., et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol // Lancet. – 2002. – Vol. 359. – P.995-1003.

15. *Devereux R.B., Alonso D.R., Lutas E.M., et al.* Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings // *Am J Cardiol.* – 1986. – Vol. 57. №6. – P.450-458.
16. *Devereux R. B., Roman M. J., de Simone G., et al.* Relations of Left Ventricular Mass to Demographic and Hemodynamic Variables in American Indians // *Circulation.* – 1997. – Vol. 96. – P.1416-1423.
17. *Gottdienner J.S., Reda D.J., Materson B.J., et al.* Importance of obesity, race and age to the cardiac structural and functional effects of hypertension // *J Am Coll Cardiol.* – 1994. – Vol. 24. – P.1492-1498.
18. *Hameedi A., Shadow H.L.* The promise of selective aldosterone receptor antagonists for the treatment of Hypertension and Chronic Heart Failure // *Cur Hypertens Rep.* – 2000. – Vol. 2. – P.378-383.
19. *Iribarren C., Folsom A.R., Eckfeldt J.H., et al.* Correlates of uric acid and its association with asymptomatic carotid atherosclerosis: the ARIC study // *Ann Epidemiol.* – 1996. – Vol. 6. – P.331-340.
20. *Johnson R.J., Kang D.-N., Feig D., et al.* Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? // *Hypertension* – 2003. – Vol. 41. – P.1183-1190.
21. *Johnson R.J., Rodriguez-Iturbe B., Kang D.H., et al.* A unifying pathway for essential hypertension // *Am J Hypertens.* – 2005. – Vol. 18. – P.431-440.
22. *Jossa F., Farinaro E., Panico S., et al.* Serum uric acid and hypertension: the Olivetti heart study // *J Hum Hypertens.* – 1994. – Vol. 8. – P.677-681.
23. *Kang D-H., Nakagawa T., Feng L., et al.* A role for uric acid in the progression of renal disease // *J Am Soc Nephrol.* – 2002. – Vol. 13. – P.2888-2897.
24. *Kannel W.B., Dannenberg A.L., Levy D., et al.* Population implication of electrocardiographic left ventricular hypertrophy // *Am J Cardiology.* – 1987. – Vol. 60. – P.851-931.
25. *Koren M., Richard B., Devereux M., et al.* Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension // *Ann Intern Med.* – 1991. – Vol. 114. – P.345-352.
26. *Koren M., Ulin R., Laragh J., Devereux R.* Changes in LVH predict risk in essential hypertension // *Circulation.* – 1990. – Vol. 83(suppl III). – P.27-29.
27. *Krumholz H.M., Larson M., Levy D.* Prognosis of left ventricular geometric patterns in the Framingham Heart Study // *J Am Coll Cardiol.* – 1995. – Vol. 25. – P.879-884.
28. *Kuo C-F., Yu K-H., Luo S-F., et al.* Role of uric acid in the link between arterial stiffness and cardiac hypertrophy: a cross-sectional study // *Rheumatology (Oxford).* – 2010. – Vol. 49. №6. – P.1189-1196.
29. *Kuzell W.C., Schaffarzick R.W., Naugler W.E., et al.* Some observations on 520 gouty patients // *J Chronic Dis.* – 1995. – Vol. 2. – P.645-669.
30. *Lang R.M., Bierig M., Devereux R.B., et al.* Chamber Quantification Writing Group; American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee; European Association of Echocardiography. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology // *J Am Soc Echocardiogr.* – 2005. – Vol. 18. №12. – P.1440-1463.
31. *Levy D., Garrison R.J., Savage D.D., et al.* Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study // *N Engl J Med.* – 1990. – Vol. 322. №22. – P.1561-1566.
32. *Lorell B.H.* Transition from hypertrophy to failure // *Circulation.* – 1997. – Vol. 96. – P.3824-3827.
33. *Mancia G., et al.* Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESC) // *J Hypertens.* – 2007. – Vol. 25. №6. – P.1105-1187.
34. *Mazzali M., Hughes J., Kim Y.G., et al.* Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism // *Hypertension.* – 2001. – Vol. 38. №5. – P.1101-1106.
35. *Mazzali M., Kanellis J., Han L., et al.* Hyperuricemia induces a primary renal arteriopathy in rats by a blood pressure-independent mechanism // *Am J Physiol Renal Physiol.* – 2002. – Vol. 6. – P.991-997.
36. *Mensah G., Pappas T., Koren M., et al.* Comparison of classification severity by blood pressure level and World Health Organization for prediction concurrent cardiac abnormalities and subsequent complications in essential hypertension // *J Hypertension.* – 1993. – Vol. 11. – P.1429-1430.
37. *Molkentin J.D., Olson E.N.* GATA4: a novel transcriptional regulator of cardiac hypertrophy? // *Circulation.* – 1997. – Vol. 96. – P.3833-3835.
38. *Nakagawa T., Mazzali M., Kang D-H., et al.* Hyperuricemia causes glomerular hypertrophy in the rat // *Am J Nephrol.* – 2003. – Vol. 23. – P.2-7.
39. *Neves M.F., Schiffrin E.L.* Aldosterone: A risk factor for vascular diseases // *Cur Hypertens Rep.* – 2003. – Vol. 5. – P.59-65.
40. *Poirier P., Giles T., Bray G., et al.* Obesity and Cardiovascular Disease: Pathophysiology, Evaluation, and Effects of Weight Loss. An update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease From the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism // *Circulation.* – 2006. – Vol. 113. – P.898-918.
41. *Reichek N., Devereux R.B.* Left ventricular hypertrophy: relationship of anatomic, echocardiographic and electrocardiographic findings // *Circulation.* – 1981. – Vol. 63. – P.1391-1398.
42. *Sato A., Saruta T.* Aldosterone escape during angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in essential hypertensive patients with left ventricular hypertrophy // *J Internat Med Res.* – 2001. – Vol. 29. – P.13-21.
43. *Seidell J.* Obesity in Europe. // *Obes Res.* – 1995. – Vol. 3(suppl 2). – P.89s-93s.
44. *Simone G., Mureddu G., Greco R., et al.* Relation of left ventricular geometry and function to body composition in children with high causal blood pressure // *Hypertension.* – 1997. – Vol. 30(part 1). – P.377-382.
45. *Schillaci G., Verdecchia P., et al.* Continuous Relation Between Left Ventricular Mass and Cardiovascular risk is Essential Hypertension // *Hypertension.* – 2000. – Vol. 35. – P.580-586.
46. *Schumacher H.R.Jr.* Crystal-induced arthritis: an overview // *Am J Med.* – 1996. – Vol. 100. – P.46-52.
47. *Stenvinkel P.* Endotelial dysfunction and inflammation – is there link? // *Nephrol Dial Transplant.* – 2001. – Vol. 16. – P.1968-1971.
48. *Stern J., Hirsch J., Blair S., et al.* Weighting the options: criteria for evaluating weight-management programs. The Committee to Develop Criteria for Evaluating the Outcomes of Approaches to Prevent and Treat Obesity // *Obes Res.* – 1995. – Vol. 3. №6. – P.591-604.
49. *Sullivan J.M., Zwaag R.V., El-Zeky F., et al.* Left ventricular hypertrophy: effect on survival // *J Am Coll Cardiol.* – 1993. – Vol. 22. №2. – P.508-513.
50. *Sundström J., Sullivan L., D'Agostino R.B., et al.* Relations of serum uric acid to longitudinal blood pressure tracking and hypertension incidence // *Hypertension.* – 2005. – Vol. 45. №1. – P.28-33.
51. *Taniguchi Y., Hayashi T., Tsumura K., et al.* Serum uric acid and the risk for hypertension and Type 2 diabetes in Japanese men: The Osaka Health Survey // *J Hypertens.* – 2001. – Vol. 19. №7. – P.1209-1215.
52. *Task Force of the European Society of Cardiology and North American Society of Pacing and Electrophysiology.* Heart Rate Variability. Standards of Measurements, Physiological Interpretation, and Clinical use // *Circulation.* – 1996. – Vol. 93. – P.1043-1065.
53. *The Bogalusa Heart Study: 20th Anniversary Symposium* // *Am J Med Sci.* – 1995. – Vol. 310 (suppl 1). – P.1-138.
54. *Tsioufis C., Stougiannos P., Kakkavas A., et al.* Relation of left ventricular concentric remodeling to levels of C-reactive protein and serum amyloid A in patients with essential hypertension // *Am J Cardiology.* – 2005. – Vol. 96. №2. – P.252-256.
55. *Vakili B., Okin P., Devereux R.* Prognostic implications of left ventricular hypertrophy // *Am Heart J.* – 2001. – Vol. 141. – P.334-341.
56. *Vázquez-Mellado J., Garsía C.G., Vázquez S.G., et al.* Metabolic syndrome and ischemic heart disease in gout // *J Clin Rheumatol.* – 2004. – Vol. 10. №3. – P.105-109.
57. *Verdecchia P., Schillaci G., Borgioni C., et al.* C. Prognostic value of a new electrocardiographic method for diagnosis of left ventricular hypertrophy in essential hypertension // *J Am Coll Cardiol.* – 1998. – Vol. 31. №2. – P.383-390.
58. *Viazzi F., Parodi D., Leoncini G., et al.* Serum uric acid and



target organ damage in primary hypertension // Hypertension. – 2005. – Vol. 45. – P.991-996.

59. Wallace S.L., Robinson H., Masi A.T., et al. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of gout // Arthritis Rheum. – 1977. – Vol. 20. – P.895-900.

60. Weiss T.E., Segaloff A. Gouty Arthritis and Gout. Springfield, III, Thomas. 1959. – P.7.

61. World Health Organization (WHO). Obesity: prevention

and management of the global epidemic. Report of the WHO Consultation. World Health Organ Tech. Rep Ser 2000. – Vol. 894 (i-xii). – 253 p.

62. World Health Organization (WHO). Prevention and management of the global epidemic of obesity. Report of the WHO Consultation on Obesity. – Geneva: WHO 1997.

63. Wyngaarden J.B., Kelley W.N. Gout and hyperuricemia. – New York, 1976. – 512 p.

**Информация об авторах:** Маркелова Евгения Иннокентьевна – мл. научный сотрудник, 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д 34/а тел.: (499) 614-39-65, 614-44-90, 614-44-69, факс: (499) 6144468; Барскова Виктория Георгиевна – заведующая лабораторией, профессор, д.м.н.; Корсакова Юлия Олеговна – врач.

© ЧУРБАКОВА О.В. – 2013  
616.36-002.2.-053.2-074

## ИММУНОЛОГИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ В ДО И ПОСЛЕ ПРОВЕДЕНИЯ ТЕРАПИИ

Ольга Владимировна Чурбакова

(Самарский государственный медицинский университет, ректор – академ. РАМН, д.м.н., проф. Г.П. Котельников, кафедра факультетской педиатрии, зав. каф. – д.м.н., проф. Г.В. Санталова)

**Резюме.** В статье рассматриваются иммунные факторы, влияющие на патогенез хронического вирусного гепатита В у детей. Проводились исследования сыворотки крови детей, больных хроническими вирусными гепатитами В в репликативную фазу для определения иммунологического статуса. Были изучены иммунологические показатели детей до лечения и после проведения терапии. В иммунном статусе больных регистрировались признаки комбинированной иммунной недостаточности. При анализе иммунограммы выявлен дисбаланс как клеточного, так и гуморального звеньев иммунитета. Отклонение иммунологических показателей в сыворотке крови больных с ХВГВ от нормальных показателей является индикатором активности хронического вирусного гепатита.

**Ключевые слова:** хронический вирусный гепатит, репликативная фаза, иммунологические показатели.

## THE IMMUNOLOGIC STATE OF CHILDREN WITH CHRONIC HEPATITIS B BEFORE AND AFTER CONDUCTING THE THERAPY

O.V. Churbakova

(Samara State Medical University)

**Summary.** In the paper the immune factors influencing on the pathogenesis of chronic viral hepatitis B in children are considered. The research of blood serum of children with chronic viral hepatitis B in a replicative phase for definition of the immunologic status has been carried out. The immunologic parameters of children before and after the treatment have been investigated. In the immune status of patients the attributes of the combined immune insufficiency have been registered. In the analysis of immunogram a disbalance of cellular, and humoral parts of immunity have been shown. The deviation of immunological parameters in blood serum of patients with CVHB from the normal parameters is the indicator of activity of chronic viral hepatitis.

**Key words:** chronic virus hepatitis, replicative phase, the immunologic parameters.

По данным литературы, в реализации инфекционного процесса при вирусных гепатитах одним из важных факторов является состояние иммунной системы. Нарушения иммунного статуса сопровождают фактически все патологические процессы и нередко приобретают важную, или даже ведущую роль в патогенезе заболеваний, в том числе и при ХГ [10]. Если рассматривать иммунологические аспекты в патогенезе в развитии и исходах ХВГ, решающее значение имеет состояние организма ребенка, в частности, его иммунной системы. Иммунодиагностика при всех процессах имеет значение для изучения этиопатогенеза заболевания, прогнозирования обострения, для выбора метода лечения и оценки его эффективности [9]. В соответствии с поставленными задачами и учитывая данные, полученные при клинико-биохимическом обследовании детей, нами проведено исследование состояния иммунной системы больных с хроническим вирусным гепатитом В (ХВГВ) в репликативную фазу до и после проведения противовирусной терапии.

Цель работы: проанализировать показатели клеточного и гуморального звеньев иммунитета у детей с хроническим вирусным гепатитом В в репликативную фазу до и после проведения терапии.

## Материалы и методы

Под нашим наблюдением находилось 109 детей с ХВГВ в репликативную фазу в возрасте от 7 месяцев до 18 лет. Больные были разделены на 2 группы. До проведения терапии – 51 детей. Это дети, которые впервые обратились в стационар и не получали лечение. 2 группа – с вирусологическим ответом на проведенную терапию. Больные после 6 месяцев лечения, у которых улучшились биохимические показатели и снизилась вирусная нагрузка.

Научные исследования включены в программу НИР «Клинико-иммунологические аспекты прогнозирования течения и эффективности противовирусной терапии хронических вирусных гепатитов В и С у детей» 06.02.2011 г., номер гос. Регистрации 0120.0602384.

Исследование проводилось в соответствии с Конституцией РФ, глава 2, ст.21, Этическим кодексом Российского врача, Хельсинской декларацией, Конвенцией Совета Европы «О правах человека и био-медицине». Все дети и их родители были информированы о целях и задачах работы, получены их согласие на проведение необходимых диагностических мероприятий и методов лечения (протокол №102 от 16.02.2010г. Комитета по биоэтике при ГОУ ВПО СамГМУ