

5. Голубчикова, М. Г. Кейс-технологии в обучении врачей и провизоров / М. Г. Голубчикова. — Иркутск : РИО ИГИУВа, 2007. — 87 с.

6. Кудрявая, Н. В. Педагогика в медицине / Н. В. Кудрявая. — М. : Академия, 2006. — 247 с.

7. Контроль знаний в высшей медицинской школе / В. А. Безродная [и др.]. — Новосибирск : Сибмедиздат НГМУ, 2007. — 125 с.

8. Смолянинова, О. Г. Дидактические возможности метода case-study в обучении студентов [Электронный ресурс]. — Режим доступа : <http://www.edu-kost.kz/en/ped-tech/item/> (дата обращения: 26.12.2012).

9. Романцов, М. Г. Дидактические основы преподавания в медицинском вузе / М. Г. Романцов, С. Н. Коваленко, Т. В. Сологуб. — СПб. : Фолиант, 2006. — 458 с.

ГОВОРОВА Наталья Валерьевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии.

Адрес для переписки: 644043, г. Омск, ул. Ленина, 12.

Статья поступила в редакцию 29.03.2013 г.

© Н. В. Говорова

УДК 616-001-008.64-008.9

А. В. ИВАНОВ

Городская клиническая больница
скорой медицинской помощи № 1,
г. Омск

ДИСБАЛАНС В СИСТЕМЕ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ТРАВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ И ПУТИ ЕГО КОРРЕКЦИИ

Изучены обмен железа и процессы свободнорадикального окисления у 30 пациентов с травматической болезнью. Выявлено, что при травматической болезни нарушение обмена железа, сопровождающееся внутри- и внесосудистым гемолизом, избытком в организме восстановленного железа, которое катализирует реакции свободнорадикального окисления, обуславливает недостаточность антиоксидантных систем и вызывает нарушения системы гемостаза. Рассмотрено влияние десферала на обмен железа, эндотоксикоз и гемостаз при травматической болезни.

Ключевые слова: травматическая болезнь, железо, свободнорадикальное окисление, антиоксидантная активность, гемостаз, десферал.

Клиническое значение дисбаланса в системе свободнорадикального окисления (СРО) и антиоксидантного статуса при травматической болезни (ТБ), а также необходимость и эффективность его коррекции остаются до настоящего времени неустановленными. Известно, что многие критические состояния протекают в условиях активации СРО и перекисного окисления липидов (ПОЛ) [1–3]. Однако при ТБ имеются множественные переломы длинных трубчатых костей, костей таза, излитие крови во внесосудистое пространство с формированием межтканевых, внутриполостных (гемоторакс) и забрюшинных гематом, в составе которых эритроциты подвергаются внесосудистому гемолизу [4]. Освободившееся железо (Fe^{2+}) способно нарушать равновесие между прооксидантами и антиоксидантами, усугублять оксидативный стресс, увеличивать продукцию активных форм кислорода [1, 5–8]. В результате гемолиза эритроцитов освобождается более 600 мг железа, но система транспорта и его утилизации может перенести только от 50,1 до 98,4 мг [9]. Железо разрушенных эритроцитов длительное время остается в тканях и недоступно для трансферрина (Тф). Таким образом, при ТБ резко увеличивается концентрация каталитически активных ионов

Fe^{2+} в циркуляции крови в результате резорбции их из гематом.

Цель исследования — определение роли ионов железа в механизмах, влияющих не только на активность свободнорадикального окисления при травматической болезни, но и на поиск путей их устранения.

Материал и методы исследования. Исследование проведено у 30 (13 женщин и 17 мужчин) пациентов с ТБ (средний возраст $34,3 \pm 2,7$ года), поступавших с переломами бедра, костей таза, ребер, сопровождавшимися развитием обширных межмышечных гематом и гемопневмоторакса. Критерии включения: возраст до 45 лет; наличие переломов бедренной кости, костей таза, ребер с повреждением легкого и развитием гемопневмоторакса; ранняя госпитализация (до трех часов с момента получения травмы); клинико-лабораторные критерии травматического шока I–II степени; концентрация общего гемоглобина в крови на момент госпитализации более 70 г/л.

Все пациенты получали терапию, включавшую инфузию кристаллоидов и коллоидов с учетом объема кровопотери, эритроцитарной массы или отмытых эритроцитов, а также антибактериальную и симптоматическую терапию. При госпитализации

Показатели обмена железа и активности свободнорадикального окисления при травматической болезни

Показатель	Группа I (без десферала)			Группа II (с десфералом)			Контроль
	1-е сут.	3-и сут.	5-е сут.	1-е сут.	3-и сут.	5-е сут.	
Общий гемоглобин, г/л	82,4±3,5 ^k	72,3±5,3 ^d	71,2±5,5 ^{kd}	88,3±3,2 ^k	94,8±5,3 ^k	101,3±3,6 ^{kd}	134,3±2,1
Свободный гемоглобин крови, г/л	0,7±0,08 ^k	0,6±0,04 ^k	0,6±0,03 ^k	0,42±0,11 ^k	0,22±0,09 ^{kd}	0,15±0,03 ^m	0,11±0,02
Св. Нб мочи, г/л	0,41±0,13 ^k	0,36±0,15 ^k	0,33±0,31 ^k	0,41±0,14 ^k	0,35±0,06 ^{km}	0,14±0,02 ^{dm}	0,14±0,04
Эритроциты, 10 ¹² /л	2,3±0,20 ^k	2,1±0,08 ^k	1,9±0,09 ^k	2,3±0,20 ^k	3,1±0,08 ^{kd}	3,2±0,08 ^{kd}	4,4±0,2
СЖ, мкмоль/л	12,8±2,5 ^k	7,1±0,3 ^{kd}	11,2±0,9 ^{kd}	8,11±2,19 ^k	10,33±2,43 ^k	13,74±1,13 ^k	21,2±0,3
ОЖСС, мкмоль/л	53,74±7,23	58,29±8,61	57,83±10,81	50,74±3,92	53,13±6,16	57,34±2,32	52,11±7,13
Тф, мг/дл	112,9±12,2 ^k	56,5±4,8 ^{kd}	68,8±5,7 ^{kd}	172,2±14,8 ^k	231,9±120,4 ^{kd}	282,2±14,1	220,0±18,1
ОАА, мкмоль/л	275,3±11,2 ^k	144,1±3,3 ^{kd}	318,2±2,7 ^d	252,67±18,74 ^k	328,21±16,3 ^{kd}	309,91±13,62	305,12±9,1
Вспышка, усл. ед.	1,67±0,14 ^{kk}	2,02±0,37 ^k	1,2±0,42	1,44±0,27 ^k	1,42±0,37 ^{km}	1,2±0,42	1,2±0,08
Светосумма, усл. ед.	1,97±0,14 ^k	7,15±0,34 ^{kd}	2,15±0,28 ^{kd}	1,79±0,34 ^k	3,15±0,34 ^{kd}	1,45±0,11 ^{kd}	1,3±0,09
Максимальная светимость	3,42±0,20 ^k	4,08±1,9 ^k	2,69±0,29 ^k	2,98±0,20 ^k	2,46±0,83 ^{km}	2,05±0,12 ^{km}	2,14±0,87
АРАСНЕ II, баллы	22,2±2,1	16,5±1,7	16,7±2,1	16,2±1,3	12,3±2,4	8,3±0,5	0,0

Примечание, здесь и далее. D — $p < 0,05$ относительно исходных данных; k — $p < 0,05$ относительно данных контроля, m — $p < 0,05$ при сравнении между группами.

на третьи и пятые сутки у пациентов I группы ($n = 15$) исследовали концентрацию общего и свободного гемоглобина (СГ) [2], количество эритроцитов, концентрацию сывороточного железа (СЖ) с помощью набора реактивов компании «Диасис», Тф на автоматическом анализаторе Konelab-20, билирубин, активность печеночных ферментов, общую антиоксидантную активность (ОАА) сыворотки крови с помощью реактивов фирмы ЗАО «БиоХимМак». Методом Fe^{2+} -индуцированной хемилюминесценции изучали активность СРО [1]. Исследовали протромбиновый индекс (ПТИ), тромбиновое время (ТВ), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) по методу З. С. Баркагана (2001), концентрацию фибриногена по Р. А. Рутбергу (1980). Тяжесть общего состояния оценивали по шкале АРАСНЕ II.

Во II группе ($n = 15$) был проведен подобный блок исследований на фоне терапии десфералом, который вводили внутривенно в дозе 20–40 мг/кг массы тела два раза в сутки с интервалом в 12 часов. В группу контроля были включены 10 здоровых лиц до 45 лет. Статистическую обработку результатов проводили с использованием параметрических методов (t-критерий Стьюдента), пакета прикладных программ Biostat и MS Excel. Различия статистически значимыми считали при $p < 0,05$.

Результаты исследования. У всех пациентов (табл. 1) к третьим суткам развивалась постгеморрагическая анемия тяжелой степени, сохранявшаяся до пятых суток посттравматического периода. При этом отмечалось 7-кратное увеличение концентрации СГ в крови с одновременным снижением концентрации СЖ (до 60 % от данных контроля) и Тф (до 51 % от контрольного значения), которые уменьшались в динамике к третьим суткам еще на 27 и 25 % соответственно. К пятым суткам концентрация Тф несколько возросла по сравнению с третьими сутками. ОАА исходно была ниже контрольных значений, но к третьим и пятым суткам резко умень-

шалась, вплоть до нулевого значения у некоторых пациентов. При этом отмечали увеличение всех параметров железоиндуцированной хемилюминесценции, достигающее максимума к третьим суткам и минимума к пятым.

При использовании в комплексной терапии ТБ десферала [9] наблюдали увеличение концентрации гемоглобина на 7 %, обусловленное гемотрансфузиями, и уменьшение СГ на 100 % по сравнению с исходными данными. У всех пациентов на фоне десферала выявляли статистически значимое снижение интенсивности процессов СРО, что выражалось в уменьшении светосуммы более чем в 2 раза, а быстрой вспышки на 25 %. Причем параллельно снижению концентрации СГ отмечали увеличение более чем на 25 % содержания Тф и на 24 % ОАА.

Относительно показателей гемостаза (табл. 2) у пациентов I группы в первые сутки имело место повышение уровня фибриногена на 35 %, укорочение ТВ на 24 %, АЧТВ на 25 % против данных контроля. К началу третьих суток посттравматического периода регистрировали гипокоагуляцию с клиническими проявлениями в виде повышенной кровоточивости (наличие подострого течения ДВС-синдрома), вплоть до пятых-шестых суток. Во II группе у всех пациентов в момент поступления имела место гиперкоагуляция, однако на фоне терапии десфералом показания в коагулограмме претерпевали изменения. К третьим и пятым суткам отмечали достоверную стабильность параметров гемостаза, близких к нормокоагуляции.

Обсуждение результатов. Поскольку Fe^{2+} в сыворотке крови присутствует и транспортируется в комплексе с Тф, есть основания полагать, что уменьшение концентрации СЖ при ТБ является вторичным по отношению к снижению уровня Тф. Нормальные значения общей железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС) указывают на отсутствие истинного дефицита железа в организме,

Показатели гемостаза при травматической болезни

Показатель	Группа I (без десферала)			Группа II (с десфералом)			Контроль
	1-е сут.	3-и сут.	5-е сут.	1-е сут.	3-и сут.	5-е сут.	
ПТИ, %	96,3±2,51	81,22±2,3 ^{kd}	86,2±1,2 ^{kd}	98,2±3,7	98,7±3,0 ^m	99,98±2,1 ^m	94,8±2,1
АЧТВ, с	25,3±1,44 ^{kd}	37,8±1,6	35,3±1,7	22,6±1,5 ^k	34,5±2,6 ^{kd}	32,1±3,2	33,4±2,1
Фибриноген, г/л	4,3±0,31 ^k	1,8±0,2 ^{kd}	1,9±0,2 ^{kd}	4,7±0,2 ^k	2,9±0,3 ^{kd}	3,2±0,1 ^{kd}	2,8±0,4
ТВ, с	21,8±1,1 ^k	36,0±2,9 ^{kd}	33,4±3,6 ^k	22,2±1,4 ^k	29,3±2,3 ^{dm}	30,7±1,7 ^m	28,4±1,3
Тромбоциты, 10 ⁻⁹ /л	265±21 ^k	440±27 ^{kd}	385±12 ^k	235±17 ^k	320±25 ^{dm}	368±27 ^{dm}	340±25

так как при его недостатке, например при железодефицитной анемии, ОЖСС всегда повышена [10]. В данном случае источников ионов Fe²⁺ может быть несколько: из гематом в местах переломов, в тканях, при гемотораксе; вследствие внутрисосудистого гемолиза, перенесенного травматического шока, переливания эритроцитарной массы, особенно больших сроков хранения. Все это обуславливает дисбаланс между нарастающим окислительным напряжением и снижением ОАА [1]. Поскольку истинного дефицита Fe²⁺ при ТБ в организме нет, то патогенетически оправданной является терапия, результатом которой стало снижение пула свободного железа за счет связывания избытка ферроионов и блокады активации процессов СРО [1, 6–8].

Изменения, произошедшие в системе гемостаза, объясняются улучшением микроциркуляции вследствие единственного эффекта десферала (связывание свободного железа) [11]. Это подтверждается как нашими экспериментальными исследованиями на животных [5, 6], так и исследованиями оценки влияния восстановленного железа на модификацию тромбина [12]. Одним из звеньев в патогенезе расстройств гемостаза при ТБ являются избыток СГ и травматическое воздействие Fe²⁺ на эндотелий, что в условиях гипоперфузии и артериальной гипотензии способствует повышенной адгезии тромбоцитов с тенденцией к относительному тромбоцитозу и активации сосудисто-тромбоцитарного и плазменного звеньев гемостаза в ответ на травму с массивной кровопотерей [3]. Потребление факторов протромбинового комплекса при остром ДВС-синдроме обусловило раннее (третьи сутки) снижение ПТИ, особенно у больных в крайне тяжелом состоянии по шкале АРАСНЕ II, у которых регистрировалась терминальная форма ДВС-синдрома с афибриногемией. Данный факт является следствием длительной ишемии, гипоксии тканей и ацидоза [2, 8], а также резорбцией продуктов распада эритроцитов, находящихся в «антифизиологических» условиях (Fe²⁺ из гематом).

Нарушения в системе гемостаза, по нашему мнению, связаны, с одной стороны, с восстановлением микроциркуляции в органах и тканях на фоне реперфузии, а с другой — с интенсивным поступлением в кровоток не только продуктов внутрисосудистого и внесосудистого гемолиза, но и кислорода (реоксигенация) [8].

На основании полученных данных можно констатировать, что использование десферала как хелатора комплексов железа приводит к снижению уровня восстановленного железа, которое является мощным прооксидантом, приводящим к образованию как активных форм кислорода и инициации ПОЛ, так и к расстройствам в системе гемостаза [12].

Таким образом, научной новизной проводимого исследования стало использование десферала в терапии ТБ, приводящее к снижению повреждающего действия ионов железа на биологические мембраны и тем самым влияющее на показатели гемостаза и исход ТБ в целом.

Выводы

1. Тяжесть течения травматической болезни сопряжена с выходом во внесосудистое пространство большого количества крови и нарушением обмена железа вследствие внесосудистого и внутрисосудистого гемолиза эритроцитов.

2. Присутствие в плазме крови высоких концентраций свободного гемоглобина вызывает снижение концентрации трансферрина и активацию процессов свободнорадикального окисления, что влечет за собой развитие антиоксидантной недостаточности.

3. На фоне терапии десфералом происходит снижение интенсивности процессов свободнорадикального окисления, увеличение трансферриновой емкости крови и общей антиоксидантной активности, что исключает отрицательное влияние процессов свободнорадикального окисления на гемостаз.

Библиографический список

1. Владимиров, Ю. А. Свободные радикалы и клеточная хемилюминесценция / Ю. А. Владимиров, Е. В. Проскурнина / Факультет фундаментальной медицины МГУ им. М. В. Ломоносова. — М., 2009. — С. 220.
2. Роль окислительного стресса в формировании респираторного дистресс-синдрома у хирургических больных в критических состояниях / И. Н. Пасечник [и др.] // Вестник интенсивной терапии. — 2008. — № 3. — С. 65–68.
3. Симоненков, А. П. О генезе нарушений микроциркуляции при тканевой гипоксии, шоке и диссеминированном внутрисосудистом свертывании крови / А. П. Симоненков, В. Г. Фендоров // Анестезиология и реаниматология. — 1998. — № 3. — С. 32–35.
4. Gordon, W. Simulated blood circulation during hemolysis / W. Gordon // Perfusion. — 2001. — № 16. — Р. 345–351.
5. Проявления оксидантного стресса и его коррекция при травматическом шоке / И. Накашидзе [и др.] // Анестезиология и реаниматология. — 2003. — № 5. — С. 22–24.
6. Вклад нарушенного обмена железа в развитие расстройств микроциркуляции и эндотоксемии при критических состояниях / Ю. П. Орлов [и др.] // Общая реаниматология. — 2011. — № 5. — С. 14–19.
7. Расстройства микроциркуляции и антиоксидантного потенциала как следствие нарушенного обмена железа при травматической болезни (клинико-экспериментальное исследование) / А. В. Иванов [и др.] // Вестник травматологии и ортопедии им. Н. Н. Приорова. — 2012. — № 1. — С. 64–69.
8. Fantini, G. A. Deferoxamine prevents lipid peroxidation and attenuates reoxygenation injury in postischemic skeletal muscle /

G. A. Fantini, T. Yoshioka // Am J Physiol Heart Circ Physiol. — 1993. — № 264. — P. 1953—1959.

9. Механизм действия хелаторов железа / Г. Н. Кольцова [и др.] // Гематология и трансфузиология. — 2006. — Т. 51, № 1. — С. 40—44.

10. Cadet, E. Donnes recentes sur metabolisme du fer: un etat de transition / E. Cadet, M. Gadenne, J. Rochette // La revue de medecine interne. — 2005. — № 26. — С. 315—324.

11. Rana, M. W. Deferoxamine and hespan complex as a resuscitative adjuvant in hemorrhagic shock rat model / M. W. Rana, M. J. Shapiro, M. A. Ali // Shock. — 2002. — Vol. 17, № 4. — P. 339—342.

12. Азизова, О. А. Влияние ионов железа на функциональную активность тромбина / О. А. Азизова, А. Г. Швачко, А. В. Асейчев // Бюллетень экстремальной биологии и медицины. — 2009. — № 11. — С. 529—532.

ИВАНОВ Алексей Валерьевич, врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии для гнойно-септических больных.
Адрес для переписки: Alexey747474@list.ru

Статья поступила в редакцию 29.03.2013 г.

© А. В. Иванов

УДК 616.12-005.8+036.111:612:12

А. И. КОНДРАТЬЕВ

Омская государственная
медицинская академия

ХАРАКТЕРИСТИКА ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ФУНКЦИЙ СЕРДЦА ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ НА ФОНЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ

В статье рассматриваются особенности электрофизиологического мониторинга по показателям вариабельности сердечного ритма при различном течении острого коронарного синдрома на фоне сахарного диабета 2-го типа. Получены данные о предикторах неблагоприятного течения острого коронарного синдрома при диабетической кардиомиопатии.

Ключевые слова: вариабельность сердечного ритма, острый коронарный синдром, сахарный диабет 2-го типа.

Экспериментальными и клиническими данными при сахарном диабете продемонстрировано биохимическое и морфофункциональное повреждение клеток миокарда, обусловленное ишемией, артериальной гипертонией и диабетической кардиомиопатией (кардиотоксическая триада) [1]. При диабетической кардиомиопатии развивается вегетативная дисфункция, снижается плотность β -адренорецепторов вследствие постоянного повышения уровня катехоламинов, нарушаются клеточный транспорт кальция и структура сократительного цикла кардиомиоцитов. Дисфункция миокарда приводит к активации нейрогуморальных компенсаторных механизмов и патологическому ремоделированию миокарда. К настоящему времени убедительно показано, что укорочение диастолы за счет синусовой тахикардии при сахарном диабете 2-го типа (СД2) — важный фактор, определяющий негативные прогностические эффекты этого заболевания [1]. Получено также достаточно доказательств неблагоприятного влияния повышения частоты сердечных сокращений (ЧСС) на прогноз пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца (ИБС). Увеличение ЧСС сопряжено с более высоким риском смерти, в том числе при остром коронарном синдроме (ОКС) [2]. Известно, что развитие неблагоприятного прогноза при ОКС

во многом определяется нарушениями вариабельности сердечного ритма (ВСР). Однако данный показатель недостаточно изучен при наличии фонового диабетического поражения сердца [3, 4].

Цель работы — определение особенностей вариабельности сердечного ритма при остром коронарном синдроме на фоне диабетической кардиомиопатии сахарного диабета 2-го типа.

Материал и методы исследования. Обследовано 96 (48 мужчин, 48 женщин) пациентов с ОКС на фоне СД2 в возрасте от 44 до 66 лет (средний возраст $56,6 \pm 7,1$ лет), а также 48 лиц (группа сравнения) с острым инфарктом миокарда (ОИМ) без СД, сопоставимых по полу и возрасту и течению болезни. Течение СД2 у всех больных расценено как тяжелое, большинство из них (96,7 %) находились в стадии декомпенсации. Группу I ($n = 46$) составили больные с ОКС без реализации в Q-инфаркт миокарда (нестабильная стенокардия), группу II ($n = 50$) — с формированием Q-инфаркта миокарда (табл. 1).

Для оценки ВСР использовались статистические и геометрические методы на аппаратно-компьютерном комплексе «Кармон» [5]: SDNN (мс) — стандартное отклонение R-R-интервалов; SDANN (мс) — стандартное отклонение средних R-R-интервалов; SDNN index (мс) — средняя величина 5-минутных