

А.С. Дмитриев, Г.Р. Абдулова, Д.А. Валишин
**ИЗМЕНЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ ЦИСТАТИНА С В СЫВОРОТКЕ КРОВИ
БОЛЬНЫХ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКОЙ
С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ**

ГОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет Росздрава», г. Уфа

Ранняя диагностика острой почечной недостаточности у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом (ГЛПС) остается актуальной. Целью нашего исследования было изучение динамики маркера почечной дисфункции цистатина С в различные периоды ГЛПС и выявление его прогностической значимости. Мы определяли уровень цистатина С в сыворотке крови у 55 пациентов со среднетяжелым и тяжелым течениями заболевания. Было выявлено, что при среднетяжелом течении ГЛПС происходит нарастание концентрации сывороточного цистатина С в олигурический и полиурический периоды. При тяжелой форме заболевания уровень сывороточного цистатина С увеличивается уже в лихорадочном, достигает максимума в олигурическом и снижается в полиурическом периодах, оставаясь выше значений контрольной группы.

Ключевые слова: ГЛПС, острая почечная недостаточность, цистатин С.

A.S. Dmitriyev, G.R. Abdulova, D.A. Valishin
**CYSTATIN C SERUM CONCENTRATION ALTERATIONS IN
HEMORRHAGIC FEVER PATIENTS WITH RENAL SYNDROME**

Early diagnostics of acute renal failure in hemorrhagic fever patients with renal syndrome (HFRS) is of great importance. The aim of our study was to examine the dynamics of a renal dysfunction marker cystatin C in different periods of HFRS and to detect its prognostic significance. We determined the serum level of cystatin C in 55 patients with moderate and severe disease. It was found that with moderate HFRS course, there was an increase in cystatin C serum concentrations in the oliguric period, and a decrease in cystatin C serum concentrations in the polyuric period. With severe course of disease, serum cystatin C level was shown to increase in the feverish period, to be the highest in the oliguric period and to decrease in the polyuric period, still remaining higher values compared to the control group.

Key words: HFRS, acute renal failure, cystatin C.

Острая почечная недостаточность (ОПН) – тяжелое осложнение геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС), протекающее с различной степенью тяжести и часто являющееся причиной смерти больных [1]. Ее ранняя диагностика продолжает оставаться актуальной. В клинической практике рутинным лабораторным методом исследования состояния почечной функции при ГЛПС является измерение концентрации сывороточного креатинина. В настоящее время появились новые маркеры почечной дисфункции. Одним из них является цистатин С.

Цистатин С – это основной пептид, важный экстрацеллюлярный ингибитор цистеиновых протеаз [12], который выделяется всеми ядерными клетками и широко распространен в жидких средах организма человека [9]. Цистеиновые протеазы играют важную роль в протеиновом катаболизме, презентации антигена, расщеплении мембран и белков внеклеточного матрикса тканей [14]. Элиминация цистатина С из циркуляции крови осуществляется только посредством клубочковой фильтрации [9]. Его сывороточная концентрация, в отличие от креатинина, не зависит от пола, возраста, расы, различий в мышечной массе [8, 9]. Ряд авторов выявили, что концентрация цистатина С в сыворотке крови является хорошим предиктором вероятности развития ОПН у пациентов, находящихся в

критическом состоянии [7, 11, 13]. Хергет-Розенталь с соавт. отметили, что уровень сывороточного цистатина С позволял прогнозировать развитие ОПН на 1-2 дня раньше, чем сывороточный креатинин [11].

Целью нашей работы явилось изучение динамики концентрации сывороточного цистатина С при ГЛПС, а также определение его прогностической информативности.

Материал и методы

Обследовано 55 пациентов мужского и женского пола в возрасте от 18 до 50 лет со среднетяжелым (54,5%) и тяжелым (45,5%) течением ГЛПС, находившихся на стационарном лечении в Инфекционной клинической больнице №4 г. Уфы в 2007-2008 гг. Определение концентрации цистатина С в сыворотке крови производилось у больных в лихорадочный, олигурический и полиурический периоды заболевания. Контрольная группа состояла из 18 человек и соответствовала исследуемой группе по полу, возрасту и данным анамнеза.

Верификацию диагноза осуществляли при помощи метода флюоресцирующих антител: в обследование включены пациенты, у которых зарегистрировано четырехкратное и более нарастание титра антител к вирусу ГЛПС. Концентрацию цистатина С (нг/мл) в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом при помощи тест-системы

Human Cystatin C ELISA производства фирмы Bio Vendor Laboratory Medicine, Inc. (Чехия).

Статистическую обработку проводили при помощи стандартного пакета программ Statistica 6.0. В качестве показателей описательной статистики применяли медиану, перцентили, максимальные и минимальные значения показателей. Для определения достоверности различий использовали метод Манна – Уитни, для характеристики корреляционных связей – метод ранговой корреляции Спирмена.

Результаты и обсуждение

При тяжелой форме ГЛПС в лихорадочном периоде выявлено статистически значимое повышение концентрации цистатина С в сыворотке крови по сравнению с контрольной группой ($U=15,0$, $Z=3,3$, $p=0,000874$). У пациентов со среднетяжелым течением ГЛПС в этот период заболевания уровень сывороточного цистатина С статистически значимо не отличался от группы контроля ($U=36,0$, $Z=0,13$, $p=0,89$). Значения всех показателей представлены в таблице и на рисунке. Концентрация сывороточного цистатина С статистически значимо выше при тяжелой форме заболевания, чем при среднетяжелой ($U=5,0$, $Z=2,4$, $p=0,014$), и их соответствующие интерперцентильные интервалы P25-P75 не пересекаются. Кроме того, у больных с тяжелым течением ГЛПС в лихорадочном периоде выявлена сильная прямая корреляционная связь между уровнями сывороточных цистатина С и креатинина ($r=0,72$; $p=0,018$). Это говорит о том, что клубочковая фильтрация снижается при тяжелой форме заболевания уже в лихорадочном периоде. Таким образом, определение уровня цистатина С в сыворотке крови может быть использовано для прогнозирования тяжести течения ГЛПС в ранние сроки болезни.

В период олигурии наблюдается выраженное статистически значимое увеличение концентрации сывороточного цистатина С у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением ГЛПС по сравнению с контрольной

группой ($U=21,0$, $Z=4,4$, $p=0,000012$ и $U=14,0$, $Z=4,0$, $p=0,000044$ соответственно). Это свидетельствует о том, что в этот период клубочковая фильтрация максимально снижена. Однако статистически значимой разницы между показателями у пациентов сравниваемых степеней тяжести заболевания не выявлено ($U=151,0$, $Z=0,2$, $p=0,81$). К тому же в олигурическом периоде при среднетяжелом течении заболевания наблюдается прямая корреляционная связь средней силы между концентрацией сывороточных цистатина С и креатинина ($r=0,62$; $p=0,0025$), тогда как при тяжелой форме ГЛПС между этими показателями определяется отрицательная корреляционная связь средней силы ($r=-0,5$; $p<0,05$) (см. таблицу, рисунок). По нашему мнению, полученные данные можно объяснить следующим образом. Кроме клубочковой фильтрации в олигурическом периоде ГЛПС на концентрацию сывороточного цистатина С может влиять еще один фактор. Системное поражение мелких сосудов при ГЛПС приводит к развитию диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, значительным гемодинамическим расстройствам и интенсивным изменениям в органах, имеющих разветвленную систему микроциркуляции, – почках, надпочечниках, легких, гипофизе, центральной нервной системе [5,6]. Прогрессивное усугубление почечной патологии при тяжелом течении заболевания негативно сказывается в первую очередь на мембранных структурах организма в целом. Происходит усиление катаболических, анаболических и энергетических процессов. При этом накапливаемые в плазме метаболиты (аминокислоты, жирные кислоты, медиаторы воспаления, денатурированные белки, промежуточные продукты обмена) вызывают цитолиз клеток [2,3,4]. Гибель клеток сопровождается поступлением в кровотоки большого количества различных протеаз, включая цистеиновые. Патологическое высвобождение протеаз ведет к расходованию эндогенных ингибиторов, в том числе и цистатина С.

Таблица

Показатели цистатина С у больных ГЛПС в зависимости от периода и степени тяжести заболевания (нг/мл)

Показатели	Контрольная группа	Лихорадочный период		Олигурический период		Полиурический период	
		средне-тяжелая форма	тяжелая форма	средне-тяжелая форма	тяжелая форма	средне-тяжелая форма	тяжелая форма
Me	1529,2 (n=18)	1533,7 (n=10)*	2279,3 (n=10)*	2798,3 (n=21)	2845,7 (n=15)	1471,5 (n=12)	2406,6 (n=11)
P25	1399,0	1450,8	1836,2	2215,3	2228,5	1357,4	1741,0
P75	1895,3	1533,7	2620,2	3347,2	3320,5	2336,7	2531,1
min	864,9	1375,2	1530,2	1431,8	1607,9	781,4	1602,8
max	1956,2	1960,0	2854,6	4678,4	3694,4	2664,7	2665,1

Примечание. Значения показателей, достоверно отличающихся от контрольной группы, выделены жирным шрифтом. Значения показателей, имеющих достоверные различия между величинами в соответствующие периоды в группах с тяжелым и среднетяжелым течением ГЛПС, отмечены звездочкой.

Me – медиана, max и min – максимальные и минимальные значения статистических показателей, P25 и P75 – двадцать пятый и семьдесят пятый перцентили.

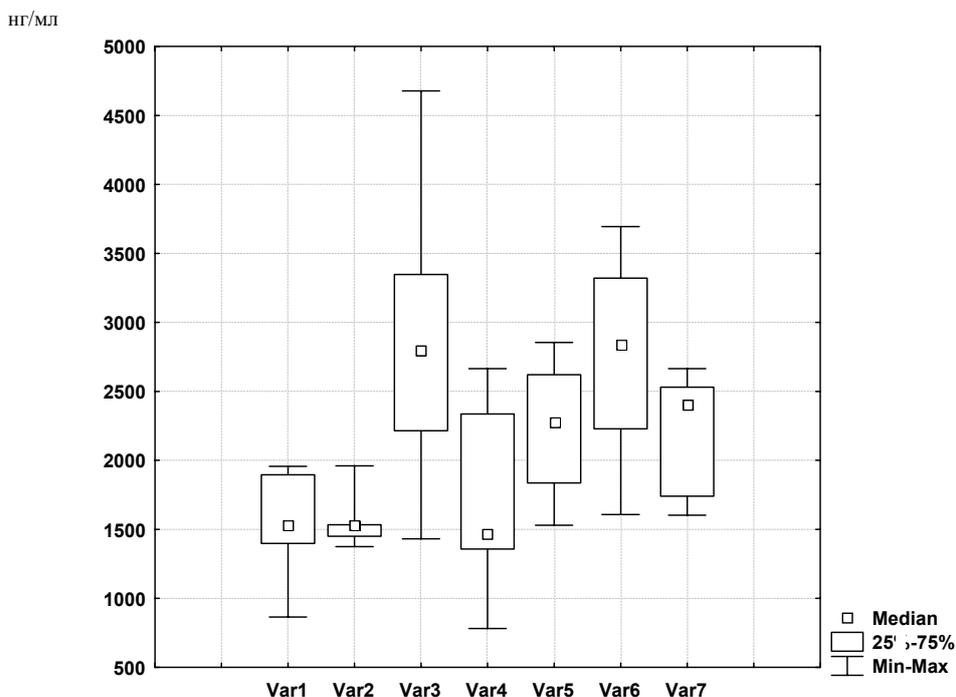


Рис.1. Показатели концентрации сывороточного цистатина С у больных ГЛПС в зависимости от степени тяжести и периода заболевания.

По вертикали – концентрация цистатина С (нг/мл), по горизонтали – номера групп.

Var 1 – показатели концентрации цистатина С в контрольной группе.

Var 2, 3, 4 – показатели среднетяжелой формы ГЛПС лихорадочного, олигурического и полиурического периодов.

Var 5, 6, 7 - показатели тяжелой формы ГЛПС лихорадочного, олигурического и полиурического периодов.

Таким образом, в олигурический период, по нашему мнению, происходят два процесса, которые противоположно влияют на уровень сывороточного цистатина С. С одной стороны, происходит увеличение концентрации цистатина С в сыворотке крови вследствие снижения клубочковой фильтрации, с другой – его расходование на ингибирование избытка цистеиновых протеаз.

Тяжелое течение ГЛПС сопровождается более массивным цитолизом, и процесс потребления цистатина С происходит интенсивнее, чем при среднетяжелой форме болезни. Поэтому, несмотря на значительное снижение клубочковой фильтрации при тяжелой форме ГЛПС, статистически значимой разницы в концентрации цистатина С при среднетяжелом и тяжелом течении заболевания не выявлено.

При среднетяжелой и тяжелой формах ГЛПС в полиурическом периоде имеет место снижение концентрации сывороточного цистатина С. Однако при тяжелом течении заболевания уровень ингибитора цистеиновых

протеаз статистически значимо выше показателей группы здоровых лиц ($U=18,0$, $Z=3,3$, $p=0,000815$). Полученные результаты свидетельствуют о том, что элиминация цистатина С из циркуляции происходит постепенно. Следует отметить, что корреляционной связи между концентрацией сывороточных цистатина С и креатинина в данный период не было.

Выводы

1. При среднетяжелом течении ГЛПС наблюдались нарастание концентрации сывороточного цистатина С в олигурический период и снижение в фазу полиурии. При тяжелой форме заболевания уровень ингибитора цистеиновых протеаз увеличивался уже в лихорадочном периоде, достигая максимума в олигурическом, и снижался в полиурическом периодах, оставаясь выше значений контрольной группы.

2. Определение концентрации сывороточного цистатина С в ранние сроки ГЛПС может быть использовано для прогнозирования тяжести течения заболевания.

Сведения об авторах статьи:

Дмитриев Александр Сергеевич – заочный аспирант кафедры инфекционных болезней с курсом дерматовенерологии и косметологии ИПО ГОУ ВПО «БГМУ Росздрава» г. Уфа, врач-ординатор МУ «Инфекционная клиническая больница №4» городского округа город Уфа, e-mail: medvedun@mail.ru;

Абдулова Гульнара Рафисовна – к.м.н., Министерство здравоохранения Республики Башкортостан, начальник отдела, e-mail: gulnararafisovna@bk.ru;

Валишин Дамир Асхатович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней с курсом дерматовенерологии и косметологии ИПО ГОУ ВПО «БГМУ Росздрава», e-mail: damirval@yandex.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом: актуальные проблемы эпидемиологии, патогенеза, диагностики, лечения и профилактики / под ред. Р.Ш. Магазова. – Уфа: Гилем, 2006. – 240 с.
2. Кузнецов В.И. Интенсивность процессов свободнорадикального окисления и структурные липиды эритроцитарных мембран у больных ГЛПС / В.И.Кузнецов, Н.Д. Ющук, В.В. Моррисон // Эпидемиология и инфекционные болезни. - 2003. – №4. – С. 3-30.
3. Рослый И.М. Принципы оценки энзимологических показателей крови у больных с инфекционной патологией: синдром интоксикации / И.М.Рослый, С.В.Абрамов, Е.Г.Белова [и др.] // Инфекционные болезни 2004. – Т. 2, №1. – С. 8-12.
4. Рослый И.М. Ферментемия – адаптивный механизм или маркер цитолиза? / И.М.Рослый, С.В.Абрамов, И.В. Покровский // Вестник РАМН. - 2002. – №8. – С.3-9.
5. Сомова-Исачкова Л.М. Патоморфогенез геморрагической лихорадки с почечным синдромом от прошлого к будущему / Л.М. Сомова-Исачкова, Н.Г. Плехова // Хантавирусы и хантавирусные инфекции. – Владивосток, 2003. - С. 182-200.
6. Фазлыева Р.М. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом в Республике Башкортостан / Р.М. Фазлыева, Д.Х. Хунафина, Ф.Х. Камилов. - Уфа, 1995.–242 с.
7. Ahlstrom A. Evolution and predictive power of serum cystatin C in acute renal failure / Ahlstrom A., Tallgren M., Peltonen S. et al. // Clin. Nephrol. – 2004.-Vol. 62, №5. – P. 344-350.
8. Bokenkamp A. Cystatin C—a new marker of glomerular filtration rate in children independent of age and height / Bokenkamp A., Domanetzi M., Zinck R. et al. // Pediatrics. - 1998. - Vol. 101. – P. 875–881.
9. Galteau M. Determination of serum cystatin C: biological variation and reference values / Galteau M.M., Guyon M., Gueguen R. et al. // Clin. Chem. Lab. Med. - 2001. - Vol. 39. – P. 850–857.
10. Grubb A. Cystatin C-properties and use as diagnostic marker / Grubb A.O. // Adv. Clin. Chem. - 2000. – Vol. 35. – P. 63–99.
11. Herget-Rosenthal S. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C / Herget-Rosenthal S., Marggraf G., Husing J. et al. // Kidney Int. – 2004. – Vol. 66, №3. – P. 1115-1122.
12. Mussap M. Biochemistry and clinical role of human cystatin C / Mussap M, Plebani M. // Crit. Rev. Clin. Lab. Sci. – 2004. – Vol. 41, №5-6. – P. 467-550
13. Tarif N. Serum cystatin C as a marker of renal function in patients with acute renal failure / N. Tarif, J.S. Alwakeel, A.H. Mitwalli et al. // Saudi. J. Kidney. Dis. Transpl. – 2008. – Vol. 19, №6. – P. 918–923.
14. Turk V. Lysosomal cathepsins: structure, role in antigen processing and presentation, and cancer / Turk V., Turk B., Guncar G. et al. // Adv. Enzyme. Regul. – 2002. – Vol. 42. – P. 285–303.

УДК 616-001.17-089

© С.Н. Хунафин, Р. М. Зинатуллин, Т.Р. Гизатуллин, К. Р. Хатмуллина, Ф.С. Мусина, 2011

С.Н. Хунафин, Р. М. Зинатуллин, Т.Р. Гизатуллин, К. Р. Хатмуллина, Ф.С. Мусина
**СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ПРОВЕДЕНИЮ НЕКРОТОМИИ
 И ФАСЦИОТОМИИ В ХИРУРГИИ**

*ГОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет Росздрава», г. Уфа
 МУ ГКБ № 18 г. Уфы*

Приведены результаты лечения 67 больных с ожогами, отморожениями и синдромом длительного сдавления. Среди них мужчин было 56 (83,6 %), женщин 11 (6,4 %). Описаны способы проведения некротомии и фасциотомии для уменьшения уровня аутоинтоксикации при ожогах, отморожениях и синдроме длительного сдавления с сохранением поврежденной конечности. На внедренные способы получены патенты РФ.

Ключевые слова: ожог, отморожение, синдром длительного сдавления, некротомия, фасциотомия.

S.N. Khunafin, R.M. Zinatullin, T.R. Gizatullin, K.R. Khatmullina, F.S. Musina

**CONTEMPORARY APPROACHES TO
 NECROTOMY AND FASCIOTOMY IN SURGICAL PRACTICE**

The article presents the therapeutic results of 67 patients with burns, frostbites and crush syndrome. Among them there were 56 male (83.6%) and 11 female (6.4%) patients. Limb-sparing methods of necrotomy and fasciotomy administration are described to reduce the level autointoxication in cases of burns, frostbites and crush syndrome. The newly implemented methods have been granted patents of the Russian Federation.

Key words: burns, frostbite, crush syndrome, necrotomy, fasciotomy.

На сегодняшний день существуют два основных подхода к проведению некротомии при глубоких и обширных ожогах. При классическом подходе выполняются линейные, «лампасные» и клеточные разрезы только

некротизированной кожи [4]. Но данные хирургические подходы не отвечают современным требованиям, предъявляемым к лечению ожогов, отморожений и синдрома длительного сдавления, с учетом новых разработок,