

13. American academy of orthopaedic surgeons. — <http://orthoinfo.aaos.org/menus/foot.cfm> (дата обращения: 28.10.2010).

14. Forberger J, Sabandal P.V., Dietrich M., et al. Posterolateral approach to the displaced posterior malleolus: functional outcome and local morbidity // *Foot Ankle Int.* — 2009. — Vol.30 (4). — P. 309-314.

15. Gehr J., Friedl W. Intramedullary locked fixation and compression nail (IP-XS-Nail): treatment of ankle joint fractures // *Oper Orthop Traumatol.* — 2006. — №18 (2). — P. 155-170.

16. Simanski C.J., Maegele M.G., Lefering R., et al. Function treatment and early weightbearing after an ankle fracture: a prospective study // *J. Orthop. Trauma.* — 2006. — №20 (2). — P. 108-114.

Информация об авторах: 654055, Кемеровская область, г.Новокузнецк, ул. Малая, 5, ФГУ «Новокузнецкий научно-практический центр медико-социальной экспертизы и реабилитации инвалидов ФМБА России», тел.: (3843) 37-59-08, e-mail: imtamed@mail.ru

Сытин Лев Владимирович — проректор по науке, к.м.н., Цыганов Анатолий Арсентьевич — заведующий отделением, Агафонов Николай Евгеньевич — врач травматолог-ортопед, Петряков Михаил Николаевич — врач травматолог-ортопед, Портяной Илья Александрович — врач травматолог-ортопед.

© ШАНГИНА А.М., ГОВОРИН А.В., КУШНАРЕНКО Н.Н., ВИТКОВСКИЙ Ю.А. — 2011
УДК 616-002.78:616.151.5

ПОКАЗАТЕЛИ СОСУДИСТО-ТРОМБОЦИТАРНОГО ГЕМОСТАЗА У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНОЙ ПОДАГРОЙ

Анна Михайловна Шангина, Анатолий Васильевич Говорин,
Наталья Николаевна Кушнарченко, Юрий Антонович Витковский
(Читинская государственная медицинская академия, ректор — д.м.н., проф. А.В. Говорин,
кафедра факультетской терапии, зав. — д.м.н., проф. А.В. Говорин, кафедра нормальной физиологии,
зав. — д.м.н., проф. Ю.А. Витковский)

Резюме. Были изучены показатели сосудисто-тромбоцитарного гемостаза и ЛТА у 57 больных первичной подагрой с разными клиническими стадиями. Гиперагрегация выявлена на всех клинических стадиях подагры и была наиболее выражена при хроническом подагрическом артрите. Увеличение количества лимфоцитарно-тромбоцитарных коагратов отмечалось при остром и хроническом подагрическом артрите.

Ключевые слова: подагра, агрегация тромбоцитов, лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия.

VASCULAR-PLATELET HEMOSTASIS IN PATIENTS WITH PRIMARY GOUT

A.M. Shangina, A.V. Govorin, N.N. Kushnarenko, Yu.A. Vitkovsky
(Chita State National Medical Academy)

Summary. The vascular-platelet hemostasis and platelet- lymphocyte adhesion in 57 patients with primary gout has been studied. All clinical stages of gout has a hyperaggregation, it was most expressed in chronic gouty arthritis. Increase in the numbers of platelet- lymphocyte aggregates was founded in patients with acute and chronic gouty arthritis.

Key words: gout, platelet aggregation, platelet- lymphocyte adhesion.

Подагра ассоциируется с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений, что связано с частым сочетанием подагры с артериальной гипертензией, избыточной массой тела и дислипидемией [1, 2, 3, 10, 11]. С другой стороны, асептическое микрокристаллическое воспаление при подагре с образованием кристаллов моноурата натрия и их отложением во внутренних органах может вызывать активацию сосудисто-тромбоцитарного гемостаза [9, 12]. Известно, что периоды обострения подагрического артрита со временем учащаются, становятся затяжными, развивается хроническое течение подагры с системными проявлениями [6]. В этой связи представляется важным исследование показателей сосудисто-тромбоцитарного гемостаза в разные фазы клинического течения подагры.

Целью настоящей работы являлось изучение основных показателей сосудисто-тромбоцитарного гемостаза в период обострения и ремиссии подагрического артрита.

Материалы и методы

Обследовано 57 мужчин с первичной подагрой, средний возраст которых составил 48,8±6,5 лет. Длительность заболевания составила от 1,5 до 20 лет. Проводились общеклинические обследования, липидный спектр, гликемический профиль, суточное мониторирование артериального давления, эхокардиография, ультразвуковое исследование почек, рентгенография пораженных суставов. Диагноз подагры удовлетворял классификационным критериям ВОЗ (2003). В критерии исключения вошли наличие ишемической болезни

сердца, сахарного диабета, нарушения сердечного ритма, а также вторичная подагра.

Обследованные пациенты были разделены на группы в зависимости от стадии заболевания. В 1-ю вошли 22 больных (38,5%) с острым подагрическим артритом I-II степени активности (ОПА); во 2-ю — 20 (35%) с межприступной (МП) подагрой; в 3-ю — 15 (26,3%) с хроническим подагрическим артритом (ХПА); 4-ю составили 30 пациентов с метаболическим синдромом (МС) (критерии диагноза ВОЗ, 1998) без гиперурикемии, средний возраст — 33±5,9 лет; в группу контроля вошли 12 здоровых мужчин, средний возраст — 35±5,9 лет.

Среди 57 больных мужчин с подагрой у 90% выявлена артериальная гипертензия 1-3 степени, у 78% — курение, у 88% — дислипидемия и у 67% — избыточная масса тела. Спонтанную и АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов исследовали с помощью стандартного турбидометрического метода с использованием двуканального лазерного анализатора агрегации тромбоцитов «Биола» (модель LA230, Россия). Феномен лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии (ЛТА) определяли методом, основанным на оценке адгезивного взаимодействия между CD4+ лимфоцитами и тромбоцитами (Ю.А. Витковский и соавт. 1999г.) [1]. Все пациенты предоставили добровольное информированное согласие на проводимое обследование.

Данные представляли в виде средних значений (M) и среднеквадратических отклонений (m). Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программы «Microsoft Excel и Statistic-5,0 for Windows XP» с использованием t-критерия Стьюдента, критерия

Таблица 1

Показатели агрегации тромбоцитов у больных первичной подагрой

Группа	Кривая светопропускания					
	Спонтанная агрегация		АДФ в концентрации 10 мкг/мл		АДФ в концентрации 2,5 мкг/мл	
	Макс. знач. отн.ед	Макс. накл. %	Макс. знач. отн.ед	Макс. накл. %	Макс. знач. отн.ед	Макс. накл. %
Контроль (M±m)	0,6±0,1	0,6±0,2	49,98±15,7	81,82±13,2	40,2±12,6	48,34±15,9
МС (M±m)	2,05±1,5 P ₁ <0,001 P ₂ <0,05 P ₃ <0,01	2,61±1,5 P ₁ <0,0001 P ₂ <0,05	66,3±19,5 P ₁ <0,05 P ₂ <0,05 P ₅ <0,005	92,44±36,2 P ₁ <0,05 P ₂ <0,05 P ₅ <0,01	42,85±28,5 P ₂ <0,05 P ₅ <0,05	61,6±30,4 P ₂ <0,05 P ₅ <0,05
ОПА (M±m)	6,73±4,8 P ₁ <0,0001 P ₃ <0,01 P ₄ <0,01	7,14±4,5 P ₁ <0,0001 P ₃ <0,05 P ₄ <0,01	94,57±44,1 P ₁ <0,01 P ₂ <0,05 P ₃ <0,01	125,29±49,7 P ₁ <0,001 P ₃ <0,05 P ₄ <0,01	48,87±28,8	77,86±43 P ₁ <0,05 P ₃ <0,05
Межприступная подагра (M±m)	2,18±1,8 P ₁ <0,01 P ₂ <0,01 P ₅ <0,05	3,25±2 P ₁ <0,001 P ₂ <0,05	65,45±37,6 P ₂ <0,05 P ₅ <0,05	83,33±40,4 P ₂ <0,05 P ₅ <0,005	42,46±23,5 P ₂ <0,05 P ₅ <0,05	38,74±18,8 P ₂ <0,05 P ₅ <0,001
ХПА (M±m)	4,23±2,1 P ₁ <0,01 P ₂ <0,05 P ₃ <0,05 P ₄ <0,01	3,21±1,8 P ₁ <0,001 P ₂ <0,05	103,25±38,8 P ₁ <0,001 P ₃ <0,01 P ₄ <0,01	137,53±47,6 P ₁ <0,001 P ₃ <0,001 P ₄ <0,01	65,94±39,4 P ₁ <0,01 P ₂ <0,01 P ₃ <0,01 P ₄ <0,05	88,55±39,5 P ₁ <0,01 P ₃ <0,001 P ₄ <0,05

Примечания: P₁ — значимость различий по отношению к контролю; P₂ — значимость различий с ОПА; P₃ — значимость различий с МП; P₄ — значимость с МС; P₅ — значимость с ХПА.

Ньюмена-Кейлса. За уровень значимости различий принимали p<0,05. Количественные данные представлены в виде средних значений ± стандартное отклонение.

Результаты и обсуждение

Характерным изменением сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза при подагре явилась стойкая гиперагрегация в группе пациентов с ОПА и ХПА, наиболее выраженная в стадию хронического подагрического артрита (табл. 1). Показатели степени и скорости спонтанной агрегации при ОПА в шесть раз превышали норму. В группе пациентов с межприступной подагрой также обращало внимание повышение степени и скорости спонтанной агрегации в сравнении с группой контроля, тогда как при индуцировании АДФ эти значения не отличались от показателей здоровых лиц. Примечательно, что при переходе заболевания в стадию ХПА спонтанная агрегация становилась выше, чем в межприступный

Таблица 2

Лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия у больных первичной подагрой

Группа	ОПА (M±m)	МП (M±m)	ХПА (M±m)	Контроль (M±m)	МС (M±m)
Величина, %	15,58±4,5 P ₁ <0,01 P ₂ <0,01 P ₃ <0,05	10,71±2,3 P ₃ <0,05	15,25±3,7 P ₁ <0,01 P ₂ <0,01 P ₃ <0,05	10,77±3,1	13,41±5,1 P ₁ <0,05

Примечания: P₁ — значимость различий по отношению к контролю; P₂ — значимость различий по отношению к МП; P₃ — значимость различий по отношению к МС.

период подагры и была ниже таковой при ОПА. Однако при стимуляции АДФ в максимальном и субпороговом разведении гиперагрегация при ХПА была наиболее выражена по сравнению с показателями больных ОПА и МП (табл.1).

При сравнении показателей сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у пациентов с МП и больных с метаболическим синдромом выявлены сходные значения скорости и степени агрегации тромбоцитов, тогда как спонтанная и АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов при ОПА и ХПА значительно превышали данные показатели при МС.

При исследовании ЛТА в разные клинические стадии подагры количество лимфоцитарно-тромбоцитарных коагратов при ОПА, ХПА существенно не различалось и превышало норму на 50% (табл. 2). Число коагратов при МС превышало их количество в контроле (на 30%), но было меньше, чем при ОПА и ХПА. В межприступный период данные показатели не отличались от таковых здоровых лиц.

Итак, при остром подагрическом артрите выявлена значительная гиперагрегация тромбоцитов. Вероятно, она обусловлена развитием воспаления в результате взаимодействия кристаллов моноурата натрия с синовиоцитами, а также с нейтрофилами, моноцитами [4, 8]. Высвобождение

широкого спектра провоспалительных цитокинов, в том числе метаболитов арахидоновой кислоты, может приводить к значительной активации тромбоцитов и усилению их агрегационной способности. С другой стороны, мочевая кислота непосредственно воздействует на эндотелиальные клетки, индуцируя синтез провоспалительных медиаторов [6]. При купировании подагрического воспаления степень и скорость агрегации нормализуются, а с формированием хронического воспалительного процесса гиперагрегация тромбоцитов приобретает стабильный характер. В стадию образования тофусов-очагов гранулематозного воспаления гиперагрегация может поддерживаться высокой провоспалительной активностью нейтрофилов и моноцитов/макрофагов [8].

Таким образом, у пациентов с различными клиническими вариантами подагрического воспаления выявлена гиперагрегация тромбоцитов, наиболее выраженная при ХПА. В группе больных с МП отмечено усиление спонтанной агрегации тромбоцитов, тогда как при стимуляции АДФ их агрегационная способность не отличалась от нормальных значений. Количество лимфоцитарно-тромбоцитарных коагратов при ОПА и ХПА было выше контрольных значений, показатели ЛТА на стадии МП не отличались от нормы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Витковский Ю. А., Кузник Б. И., Соллов А. В. Феномен лимфоцитарно-тромбоцитарного розеткообразования. // Иммунология. — М., 1999. — С. 35-37.

2. Джанашия П.Х., Диденко В.А. Является ли гиперурикемия компонентом метаболического синдрома? // Российский кардиологический журнал. — М., 2001. — №1. — С. 29-34.
 3. Елисеев М.С., Барскова В.Г. Клиническое значение метаболического синдрома при подагре. // Клиническая геронтология. — М., 2006. — №2. — С. 29-33.
 4. Кузник Б.И., Максимова О.Г. // Общая гематология. — Чита, 2007. — С. 522-542
 5. Насонова В.А., Барскова В.Г. Подагра — старая болезнь, новые проблемы диагностики и лечения. // Медицинская Кафедра. — М., 2004. — №3. — С. 4-9.
 6. Насонова В.А., Барскова В.Г. Современное учение о подагре. // Лекции для практикующих врачей. Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». — М., 2004.
 7. Попкова Т.В., Новикова Д.С., Насонов Е.Л. Кардиоваскулярные факторы риска при ревматических заболеваниях: связь с воспалением. // Болезни

сердца и сосудов. — М., 2010. — №2. — С. 46-53.
 8. Насонов Е.Л., Насонова В.А., Барскова В.Г. Механизмы развития подагрического воспаления. // Тер. архив. — 2006. — №6. — С. 77-84.
 9. Darlington G., Scott J.T. Platelet adhesiveness in gout. // Postgraduate Medical Journal. — London, 1973. — №49. — С. 24-26.
 10. Choi H.K., Ford E.S. Prevalence of the metabolic syndrome in individuals with hyperuricemia. // American journal of medicine 2007. — №5. — С. 442-447.
 11. Kuo C.F., See L.C., Luo S.F., et al. Gout: an independent risk factor for all- cause and cardiovascular mortality. // Rheumatology. — Oxford, 2010. — №49(7). — С. 1421-2.
 12. Mustard J.F., Murphy E.A., Ogryzlo M.A. Blood coagulation and platelet economy in subjects with primary gout. // The Canadian Medical Association. — Toronto, 1963. — №89 (24). — С. 1207- 1211.

Информация об авторах: e-mail: shangina227@rambler.ru

Шангина Анна Михайловна — аспирант,
 Говорин Анатолий Васильевич — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой,
 Кушнаренко Наталья Николаевна — к.м.н., заведующая кафедрой,
 Витковский Юрий Антонович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой

© НИКИФОРОВА А.Н., МИРОНОВ А.Н., БУШМЕНКОВ Д.С., КОЛБАСОВ С.Е. — 2011

РЕЗУЛЬТАТЫ ДОКЛИНИЧЕСКОГО ИЗУЧЕНИЯ БЕЗОПАСНОСТИ И ПЕРЕНОСИМОСТИ ИНАКТИВИРОВАННОЙ ГРИППОЗНОЙ ВАКЦИНЫ С СОВИДОНОМ, ПРОИЗВОДСТВА ФГУП «НПО «МИКРОГЕН» МИНЗДРАВСОЦРАЗВИТИЯ РОССИИ

Александра Николаевна Никифорова¹, Александр Николаевич Миронов¹,
 Дмитрий Сергеевич Бушменков¹, Сергей Петрович Нечипоренко², Сергей Евгеньевич Колбасов²
¹ФГУП «НПО «Микроген» Минздравсоцразвития России, Москва, генеральный директор — Л.В. Григорьев;
²ФГУН «Институт токсикологии» ФМБА России, г. Санкт-Петербург, директор — д.м.н., проф. С.П. Нечипоренко)

Резюме. В статье приводятся результаты доклинического исследования острой и хронической токсичности инактивированной гриппозной вакцины, производства ФГУП «НПО «Микроген» Минздравсоцразвития России.

Ключевые слова: доклинические исследования, безопасность, острая токсичность, хроническая токсичность, инактивированная вакцина, гриппозная вакцина, совидон.

EVALUATION OF SAFETY AND TOLERABILITY OF INACTIVATED INFLUENZA VACCINE WITH SOVIDON IN PRE-CLINICAL STUDY

A.N. Nikiforova¹, A.N. Mironov¹, D.S. Bushmenkov¹, S.E. Kolbasov²
¹FSUC «SIC «Microgen» MOHSD RF, Moscow, ²FSUS «Institute of Toxicology» SMBA Russia, St. Petersburg)

Summary. The paper presents the results of pre-clinical study of acute and chronic toxicity of inactivated influenza vaccine, developed by FSUC «SIC «Microgen» MOHSD RF.

Key words: pre-clinical study, safety, acute toxicity, permanent toxicity inactivated vaccine, influenza vaccine, sovidon.

Грипп является серьезным заболеванием, прежде всего, с точки зрения возникновения осложнений, наиболее частыми из которых являются: острый бронхит, пневмония (первичная вирусная или вторичная бактериальная), синдром токсического шока, энцефалит и поражение миокарда (миокардит) [1, 2, 3, 10]. На грипп и ОРЗ в структуре инфекционной заболеваемости в России приходится до 90 %, что делает его одной из самых актуальных проблем здравоохранения, нанося огромный экономический ущерб как здоровью населения, так и экономике страны [4, 6, 8].

В России средние затраты системы Здравоохранения на госпитализацию и другую медико-санитарную помощь во время эпидемий гриппа оцениваются суммой, эквивалентной \$ 1,6 млн., ущерб государства от 1 случая респираторной инфекции равен \$ 100-150, а ущерб для каждого заболевшего, включая стоимость базового набора медикаментов, — \$ 15- 100 [5,8].

Социальный вред, наносимый эпидемиями гриппа, можно снизить посредством вакцинации здорового населения (в случае, соответствия вакцинных штаммов вируса гриппа циркулирующим) [5, 6, 8].

Перспективность борьбы с гриппом с помощью вакцинации признается специалистами всего мира, что

отражено в решениях многих совещаний, проведенных ВОЗ, рекомендациях Комитета США по практике иммунизации и официальных документах Министерства здравоохранения России [6, 10, 11].

Вопрос о внедрении вакцины в практику решается с учетом всех ее особенностей: переносимости, реактогенности, безопасности, профилактической, противоэпидемической и экономической эффективности [4, 7].

Таблица 1
 Влияние острого введения инактивированной вакцины с совидоном на массу тела мышей, г (M ± m)

Время наблюдения	Группы			
	Контроль		Опыт	
	M	F	M	F
До иммунизации	20,6 ± 4,0	19,4 ± 2,0	18,3 ± 2,2	18,1 ± 3,0
2-й день	20,6 ± 2,4	18,9 ± 2,7	19,6 ± 4,1	20,1 ± 4,0
7-й день	21,2 ± 3,5	20,4 ± 2,6	19,3 ± 4,2	20,9 ± 4,2
14-й день	22,1 ± 3,2	20,4 ± 1,8	19,5 ± 4,1	21,9 ± 3,5

Значимых отличий между опытом и контролем нет (p > 0,05).