

экспрессии CD38, что, вероятно, обусловлено изменениями цитокинового спектра плазмы крови. Известно, что модуляторами экспрессии CD38 в клетках различной природы являются цитокины с провоспалительной активностью [9]. Увеличение экспрессии фермента, в свою очередь, вызывает изменение межклеточных взаимодействий в системе «нейтрофил-эндотелиоцит», с последующим повреждением и нарушением функции эндотелия, проявляющимся увеличением количества слущенных эндотелиоцитов. Степень экспрессии CD38 нейтрофилами периферической крови имеет прямую

зависимость от выраженности болевого синдрома (что требует дальнейшего изучения с целью установления патогенетических механизмов этого феномена) и уменьшается в течение заболевания. Динамика изменения экспрессии CD38 нейтрофилами отражает характер течения и развития дисфункции эндотелия при остром инфаркте миокарда.

Таким образом, изменение экспрессии CD38 нейтрофилами периферической крови является одним из возможных механизмов формирования дисфункции эндотелия при инфаркте миокарда.

THE FEATURES OF FORMATION OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN THE ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

O.S. Bakhmetieva, A.B. Salmina, M.M. Petrova, G.I. Nechepurenko, E.V. Bolshakova, A.I. Injutova, A.V. Morgun
(State Medical Academy, Municipal Clinical Hospital № 6, Krasnoyarsk)

The paper describes endothelial dysfunction as the basic pathogenetic factor in development of myocardial infarction (MI). We assessed expression of enzyme CD38 on peripheral blood neutrophils in patients with MI in order to elucidate its role in progression of endothelial dysfunction. We found elevation of CD38 expression related to development of clinical manifestations and signs of endothelial dysfunction in the patients.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусов Ю.Б. Роль воспаления в клинике внутренних болезней. Проблемы и перспективы // РМЖ. — 2001. — Т. 9, № 12. — С. 487-503.
2. Бодрова О.В., Ларионова Г.П. Атеросклероз. — М.: КРОН-Пресс, 2000. — 406 с.
3. Казачкина С.С., Луанов В.П., Балахонova Т.В. Функция эндотелия при ишемической болезни сердца и атеросклерозе и влияние на нее различных сердечно-сосудистых препаратов // Сердечная недостаточность. — 2004. — Т. 6, № 1. — С. 315-316.
4. Петрищева Н.Н. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция. — СПб.: СПбГМУ, 2003. — С. 124-131.
5. Dignat-George F., Sampola J., Lipb G. Circulating endothelial cells: realities and promises in vascular disorders // J. Pathophysiol Haemost Thromb. — 2004. — Vol. 279, № 33. — P.495-499.
6. Ferrero E., Saccucci F., Malavasi F. The making of a leukocyte receptor: origin, genes and regulation of human CD38 and related molecules // J. Chem. Immunol. — 2000. — Vol. 75. — P.1-19.
7. Jones S.P., Trocha S.D., Strange M.B., et al. Leukocyte and endothelial cell adhesion molecules in a chronic murine model of myocardial reperfusion injury // Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. — 2000. — P.2196-2201.
8. Lee H.C. Enzymatic functions and structures of CD38 and homologues // J. Chem. Immunol. — 2000. — Vol. 75. — P.39-59.
9. Wall K.A., Klis M., Komet J., et al. Inhibition of the intrinsic NAD⁺ glycohydrolase activity of CD38 by carbocyclic NAD analogues // J. Biochem. 1. — 1998. — Vol. 335. — P.631-636.

© КИРИЧЕНКО Д.А. — 2007

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА ТАУРИН В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ И ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНОЙ ФОРМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ АВТОНОМНОЙ НЕЙРОПАТИИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА

Д.А. Кириченко

(Ростовский государственный медицинский университет, ректор — проф. В.Н. Чернышов, кафедра эндокринологии с курсом детской эндокринологии ФПК и ППС, зав. — д.м.н. С.В. Воробьев)

Резюме. С целью изучения эффективности дибикора при диабетической автономной нейропатии (ДАН) было обследовано 89 больных сахарным диабетом 2 типа с ДАН. После трехмесячного курса лечения улучшение субъективных проявлений ДАН произошло у 53% больных, получавших таурин, и у 64% и 65% получавших его комбинации, соответственно, с тиагаммой и мильгаммой. Положительная динамика кардиоваскулярных тестов отмечалась у 51,7% больных, получавших таурин, по сравнению с 70% и 67% при комбинированном лечении. Сократительная функция желчного пузыря, по данным УЗИ, также претерпевала положительные изменения. При кардиоваскулярной и при гастроинтестинальной формах ДАН преимущества имела комбинированная терапия.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, диабетическая автономная нейропатия, таурин.

Диабетическая автономная нейропатия (ДАН) — относительно малоизученное позднее осложнение сахарного диабета (СД). Ее проявления разнообразны и неспецифичны, что затрудняет ее своевременную диагностику. Выделяют кардиоваскулярную, урогенитальную, гастроинтестинальную и некоторые другие формы ДАН, в зависимости от преобладающих симптомов [1,4]. Многие автономные расстройства, такие, как эректильная дисфункция, нарушение распознавания гипогликемии, нарушения моторики желудочно-ки-

шечного тракта, переваривания и всасывания, оказывают серьезное влияние на качество жизни больных, течение и прогноз СД [3,9,10]. Доказана их роль в патогенезе диабетических ангиопатий, микроальбуминурии, повышении риска смерти от сердечно-сосудистых осложнений [7,11].

Появление стойкой клиники ДАН часто свидетельствует о длительной декомпенсации СД, а также о фатальном поражении нервных волокон [1,3]. Поэтому лечение нейропатии представляется более эффектив-

ным именно на ранней, доклинической стадии, когда повреждение нервной ткани обратимо.

Ранняя диагностика разработана в основном для кардиоваскулярной формы ДАН, имеющей ряд электрофизиологических признаков, по которым судят и о наличии автономной нейропатии в целом [4]. Также возможна функциональная диагностика расстройств моторики желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), например, ультразвуковым методом.

В последнее время изучается эффективность таурина при СД, так, выявлено его положительное воздействие на липидный обмен и нормализующее влияние на компенсацию углеводного обмена [6]. Поэтому представляется целесообразным исследование его возможностей при диабетической нейропатии.

Цель исследования — изучение терапевтических возможностей препарата таурин при комплексной терапии кардиоваскулярной и гастроинтестинальной форм ДАН.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 89 больных (52 женщины и 37 мужчин) 37–72 лет с СД 2 типа и ДАН.

Всех больных тестировали по шкале NSC (Neuropathy Symptoms and Changes) [5]. Диагноз ДАН (по наличию кардиоваскулярной формы) и инструментальная стадия поражения вегетативных нервных волокон определялись методом кардиоваскулярного тестирования — пяти стандартных проб по D. Ewing [2]. Для выявления гастроинтестинальной формы ДАН исключались сопутствующие заболевания ЖКТ и проводилось ультразвуковое исследование моторной функции желчного пузыря — измерение его объема натощак и спустя 45 минут после желчегонного завтрака [8].

Для статистической обработки данных был использован t-тест парных сравнений. Критический уровень значимости при проверке гипотез $p < 0,05$.

Больные были поделены на три группы, сходные по клинике, степени тяжести и уровню компенсации СД и отличающиеся патогенетической терапией нейропатии. Все больные получали таурин (дибикор, ПИК-фарма ООО) 500 мг/сут в два приема, у первой группы (29 человек) это был единственный препарат, назначенный в качестве метаболической терапии. Вторая и третья группы (по 30 человек) получали также, соответственно, α -липоевую кислоту (тиогамма, Wicgag Pharma GmbH) 600 мг/сут по стан-

дартной схеме (внутривенно капельно в течение двух недель с последующим переходом на пероральный прием) и бенфотиамин per os в дозе 300 мг/сут в составе препарата мильгамма (Wicgag Pharma GmbH) — по 1 драже 3 раза в сутки. Курс лечения во всех группах составлял 3 месяца.

Результаты и обсуждение

Кардиоваскулярные нарушения встречались у 35% обследованных. Главным из них была липотимия: потемнение в глазах, ощущение легкости в голове при резком переходе в вертикальное положение, головокружение. У 38% больных с такими жалобами снижение систолического АД в ортостатическом тесте не было диагностически значимым. Постоянная тахикардия встречалась реже, у 13,5 % обследованных.

Признаки гастроинтестинальной формы ДАН встречались у 56% больных. Наиболее распространенными были изжога, отрыжка, чувство дискомфорта в эпигастрии или в правом подреберье, чуть реже наблюдались легкая тошнота после еды, запоры, неустойчивый стул. Более тяжелые симптомы (персистирующая диарея, тошнота с рвотой непереваренной пищей), фиксируемые в шкале NSC, встречались в единичных случаях, у больных с длительной неадекватной компенсацией углеводного обмена.

Наиболее тяжелые автономные симптомы (стойкая диарея, фиксированная тахикардия) наблюдались только у больных с грубым поражением нервных волокон (патологические результаты в большинстве из пяти тестов по D. Ewing, в том числе с измерением АД). У больных с несомненным и начальным поражением симптомы были немногочисленными и легкими.

Основным инструментальным признаком гастроинтестинальной формы ДАН была дискинезия желчевыводящих путей (ДЖВП) по гипокINETическому типу (у 76,4%). У 8% больных была выявлена ДЖВП по гиперкинетическому типу. У остальных больных сократимость желчного пузыря не выходила за нормальные границы 50–70%. Четкой связи данных УЗИ с клиникой гастроинтестинальной формы ДАН не отмечалось: сре-

Таблица 1

Данные кардиоваскулярного тестирования до и после лечения

Показатели	Таурин (n=29)			Тиогамма и таурин (n=30)			Мильгамма и таурин (n=30)		
	исходно	3 месяца спустя	p*	исходно	3 месяца спустя	p*	исходно	3 месяца спустя	p*
RR _{max} /RR _{min} при медленном глубоком дыхании	1,1±0,05	1,2±0,05	<0,01	1,1±0,07	1,2±0,06	<0,01	1,1±0,07	1,2±0,07	<0,02
RR _{max} /RR _{min} в пробе Вальсальвы	1,2±0,06	1,2±0,05	<0,05	1,2±0,07	1,2±0,06	<0,02	1,2±0,07	1,2±0,06	<0,02
Проба 30:15	1,0±0,06	1,0±0,04	<0,05	1,0±0,06	1,0±0,04	<0,02	1,0±0,08	1,0±0,04	<0,05
Снижение систолического АД в ортостатическом тесте, мм рт.ст.	9,2±6,4	6,5±4,96	<0,09	9,3±6,8	6,3±4,3	<0,05	9,3±6,5	6,4±4,2	<0,05
Прирост диастолического АД в тесте с изометрическим напряжением, мм рт.ст.	9,7±2,9	11,2±3,09	<0,08	9,6±2,9	12,1±2,6	<0,01	9,0±3,07	11,1±3,09	<0,01

Примечание: * - достоверность различий с исходными показателями.

ди больных, не предъявлявших жалоб, ДЖВП были распространены достаточно широко (у 65%).

После трехмесячного курса терапии улучшение самочувствия и уменьшение количества и выраженности жалоб отметили 55% больных, получавших таурин в качестве монотерапии, и, соответственно, 66,7% и 64% больных, получавших его в сочетании с тиогаммой или мильгаммой. Лучше всего на лечение реагировали липотимия и легкие желудочно-кишечные расстройства. Более тяжелые симптомы (тахикардия покоя, диарея), связанные с серьезным повреждением нервных волокон, не исчезли, но уменьшилась их выраженность по шкале NSC.

Улучшение показателей кардиоваскулярных тестов произошло у 51,7% больных первой группы по сравнению с 70% и 67% во второй и третьей группах. Ответ на терапию был более заметным в результатах ЭКГ-тестов, изменения показатели АД-тестов были менее выраженными, преимущества имела комбинированная терапия (табл. 1).

сравнению с монотерапией таурином. У немногочисленных больных с ДЖВП по гиперкинетическому типу произошла нормализация моторной функции желчного пузыря при всех вариантах терапии. Толщина стенки желчного пузыря также несколько уменьшилась во всех группах без существенных различий, однако это изменение не было достоверным.

За период наблюдения не отмечалось отрицательной динамики кардиоваскулярных тестов и ультразвуконографической картины.

Все три варианта терапии нейропатии хорошо переносились, серьезных нежелательных эффектов за период наблюдения не отмечалось.

Таким образом, таурин оказывает положительное влияние на клинические и инструментальные проявления кардиоваскулярной и гастроинтестинальной форм ДАН, однако его эффективность выше в сочетании с препаратами α -липоевой кислоты и бенфотиамина. В связи с этим, возможно его применение при автономной нейропатии, в том числе, на субклиничес-

Таблица 2

Функция желчного пузыря до и после лечения

Показатели	Таурин (n=29)		Тиогамма и таурин (n=30)		Мильгамма и таурин (n=30)	
	исходно	3 месяца спустя	исходно	3 месяца спустя	исходно	3 месяца спустя
Объем желчного пузыря натощак, см ³	38,5±3,74	35,2±3,3 ^b	38,0±3,67	34,7±3,2 ^a	38,4±3,26	34,5±3,26 ^a
Сократимость желчного пузыря, %	40,1±13,4	46,8±11,1 ^d	41,2±13,8	48,0±11,04 ^d	44,7±13,77	51,2±10,9 ^c
Толщина стенки желчного пузыря, мм	2,2±0,4	2,1±0,32	2,2±0,29	2,0±0,27	2,097±0,32	1,99±0,24
Частота ДЖВП по гипокINETическому типу, %	79	59	76,7	53	73	50
Частота ДЖВП по гиперкинетическому типу, %	6,9	0	6,7	0	10	0

Примечание: Достоверность различий с исходными показателями ^aпри $p < 0,005$, ^bпри $p < 0,01$, ^cпри $p < 0,02$, ^dпри $p < 0,05$.

Во всех группах в конце курса лечения уменьшился объем желчного пузыря натощак, возросла его сократимость и, таким образом, снизилась частота ДЖВП по гипокINETическому типу (табл. 2). Во второй и третьей группах эти изменения были более выраженными по

кой стадии. При более выраженной вегетативной дисфункции целесообразно включать его в патогенетическую терапию α -липоевой кислотой и бенфотиамином. Различия в эффективности сочетаний таурина с тиогаммой или мильгаммой несут незначительные.

THE APPLICATION OF TAURIN PREPARATION IN THE COMPLEX THERAPY OF CARDIOVASCULAR AND GASTROINTESTINAL FORMS OF DIABETIC AUTONOMIC NEUROPATHY IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS TYPE 2

D.A. Kirichenko
(Rostov State Medical University)

To study the efficacy of taurin in diabetic autonomic neuropathy (DAN) 89 patients with diabetes mellitus type 2 and DAN were examined. After three months long treatment the improvement of symptoms of DAN occurred in 53% patients in the taurin group and in 64% and 65% in taurin with tiogamma and taurin with milgamma groups. Positive changes of cardiovascular tests were found in 51.7% patients in the taurin group, compared to 70% and 67% in the groups received its combinations with tiogamma and milgamma. Gallbladder function studied by ultrasound also improved in all the groups. Both in cardiovascular and gastrointestinal forms of DAN the combinations of taurin with tiogamma or milgamma had an advantage.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бондарь И.А., Демин А.А., Королева Е.А. Диабетическая автономная нейропатия. — Новосибирск, 2006.
2. Верткин А.Л., Ткачева О.Н., Подпругина Н.Г. и др. // Клиническая фармакология и терапия. — 2004. — Т. 13, № 4. — С. 39-43.
3. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет (Руководство для врачей). — М., 2003.
4. Котов С.В., Калинин А.П., Рудакова И.Г. Диабетическая нейропатия. — М., 2000.
5. Строков И.А., Новосадова М.В., Баринев А.Н. и др. // Неврологический журнал. — 2000. — № 5. — С. 14-19.
6. Шестакова М.В., Чугунова Л.А., Шамхалова М.Ш. // Сахарный диабет. — 2007. — № 1. — С. 30-31.
7. Cohen J.A., Estacio R.O., Lundgren R.A., et al. // Auton. Neurosci. — 2003. — Vol. 108, № 1-2. — P. 73-78.
8. Gaur C., Mathur A., Agarwal A., et al. // J. Assoc. Physi-

- cians. India. — 2000. — Vol. 48, № 6. — P.603-605.
9. Maleki D., Locke G.R., Camilleri M., et al. // Arch. Intern. Med. — 2000. — Vol. 160, № 18. — P.2808-2816.

10. Perusicova J. // Vnitr. Lek. — 2004. — Vol. 50, № 5. — P.338-343.
11. Pourmoghaddas A., Hekmatnia A. // Mol. Cell. Biochem. — 2003. — Vol. 249, № 1-2. — P.125-128.

© САФИН Р.Я. — 2007

ПРИМЕНЕНИЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ДАВНОСТИ НАСТУПЛЕНИЯ СМЕРТИ

Р.Я. Сафин

(Челябинская государственная медицинская академия, ректор — д.м.н., проф. И.И. Долгушин, кафедра судебной медицины, зав. — к.м.н., доц. М.И. Губайдуллин)

Резюме. Цель данной работы — оценить возможность использования иммунологических методов исследования для определения давности наступления смерти. Образцы крови, полученные от трупов людей и лабораторных крыс, а так же живых людей, были исследованы, для выявления и сравнения изменений, происходящих в процессе хранения крови в пробирке с посмертными изменениями, которым нейтрофилы крови подвергаются после наступления смерти организма. Это исследование показало, что с увеличением времени, прошедшего после наступления смерти организма, или времени хранения крови *in vitro*, происходит снижение уровня нейтрофильных лейкоцитов крови, а также их функциональной активности.

Ключевые слова: посмертный интервал, клеточные изменения, нейтрофильные лейкоциты.

Установление давности наступления смерти входит в число самых актуальных проблем судебной медицины. На сегодняшний день, одним из основных направлений в разработке данной проблемы является изучение посмертных процессов, протекающих в органах, тканях и жидкостях трупа, с помощью биохимических, иммунологических, гистохимических, морфологических методов [6]. В частности, ряд работ посвящен изучению аутолитических процессов, протекающих в лейкоцитах трупной крови [3,4,5]. Полученные таким образом результаты, наряду с показателями традиционных методов оценки давности наступления смерти, могут быть использованы для решения вопроса о времени, прошедшем после наступления смерти.

Целью настоящего исследования явилось изучение зависимости изменения некоторых параметров (процентного содержания нейтрофилов крови и оценка их функциональной активности) от времени, прошедшего с момента смерти организма или длительности хранения образцов крови *in vitro*.

Известно, что в период агонии и после смерти организма нарушается гомеостаз, изменяются концентрации газов, химических элементов, а так же ряда биологически активных веществ. В этих условиях нейтрофильные лейкоциты крови, будучи клетками, легко активирующимися различными изменениями внутренней среды, реагируют на возникающие стимулы изменением функциональной активности [2].

Материалы и методы

Исследования были выполнены на следующих объектах:

1. Образцы крови, полученные путем забора из полостей сердца трупов белых нелинейных лабораторных крыс обоего пола весом 170-280 грамм, находившихся при температуре окружающей среды 16-21°C. Кровь забирали шприцем из полостей сердца. Забор осуществляли сразу и через 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36, 48, 72 часа после гибели животного.

2. Образцы крови, забранные из локтевой вены случайно отобранных живых людей. Полученную кровь смешивали с раствором гепарина из расчета 25 ЕД на 1 мл крови, разделяли по двум стерильным пробиркам и помещали в различные температурные условия: 4°C и 16-21°C. Исследования данных образцов крови проводились сразу после забора, а так же через 6, 24, 48, 72 часа хранения *in vitro* при соответствующих постоянных температурных параметрах окружающей среды.

3. Образцы крови, полученные путем забора стерильным шприцем из полости левого желудочка сердца трупов людей с достоверно известным временем и обстоятельствами смерти. Перед дальнейшими манипуляциями кровь в количестве 10 мл смешивалась с раствором гепарина в разведении 1:10 (из расчета 25 ЕД гепарина на 1 мл крови). Исследование материала проводилось сразу же после забора.

Изначально был произведен подсчет процентного содержания нейтрофильных лейкоцитов в полученных образцах крови. Для этого из каждого образца крови бралось по 0,003-0,005 мл крови. Далее готовились мазки, которые высушивались, фиксировались в 96% этиловом спирте и окрашивались по Романовскому-Гимзе. С помощью иммерсионной микроскопии подсчитывалась лейкоцитарная формула.

Функциональная активность нейтрофилов оценивалась с помощью исследования фагоцитарной активности (на модели поглощения частиц латекса диаметром 1,7 мкм (108 частиц/мл), полученного из ВНИИСК (Санкт-Петербург) и внутриклеточного кислородзависимого метаболизма (оценка интенсивности реакции спонтанного и индуцированного теста восстановления нитросинего тетразолия) [1].

Полученные данные подвергли статистической обработке с использованием пакета статистических программ "Statistica, version 6.0" компании StatSoft, Inc.

Результаты и обсуждение

Согласно представленным результатам исследований (табл. 1-3), величины показателей процентного содержания нейтрофильных лейкоцитов крови, активности и интенсивности фагоцитоза нейтрофильных лейкоцитов крови, а так же интенсивности реакции спонтанного и индуцированного теста восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест) в нейтрофилах крови зависят от длительности хранения образцов крови *in vitro* или длительности интервала времени, прошедшего после наступления смерти организма. Отмечается закономерное снижение исследованных показателей с увеличением посмертного интервала времени или времени хранения крови *in vitro*. Статистический анализ с помощью непараметрического метода исследования (критерий Крускала-Уоллиса) показал наличие статистически значимых различий между значениями групп исследованных иммунологических показателей крови в зависимости от давности наступления смерти организма или длительности хранения крови *in vitro* (критический уровень значимости p при проверке в данном исследовании принимался равным 0,05).