

ных пациентов с нетяжелым течением ВП в условиях стационара использование ступенчатой терапии может быть одним из подходов сохранения эффективности лечения и экономической целесообразности. Известно, что при проведении ступенчатой терапии используются антибиотики, имеющие парентеральные и таблетированные лекарственные формы и, в частности, амоксиклав [5, 13]. В нашем исследовании мы использовали два различных препарата, относящиеся к одному классу цефалоспоринов III поколения [16]. Данный выбор был обусловлен невозможностью применения амоксиклава в силу его достаточно высокой стоимости, а также отсутствием необходимых лекарственных форм у каждого из используемых нами антибиотиков в отдельности. Кроме того, выбор цефиксима был обоснован еще и тем, что препарат принимается однократно [16]. Это облегчает контроль над проводимой терапией среди данного контингента больных. Полученные в ходе проведенного исследования результаты подтвердили клиническую эффективность выбранной тактики антибиотикотерапии и продемонстрировали ее фармакоэкономическую обоснованность по сравнению с обычным парентеральным лечением ВП.

Выводы

1. Ступенчатая антибактериальная терапия внебольничной пневмонии с применением цефотаксима и цефиксима у людей молодого возраста так же клинически эффективна, как и обычное парентеральное лечение цефотаксимом.

2. При одинаковой клинической эффективности ступенчатая антибактериальная терапия имеет меньшие материальные затраты вследствие уменьшения стоимости лечения.

Л и т е р а т у р а

1. Синопальников А.И. // Consilium-medicum, 2004. №6. 10 с.

2. Гучев И.А., Клочков О.И. // Качествен. клин. практика. 2003. №1. С. 24-29.

3. Давидович И.М., Жолондзь Н.Н., Мостовский В.Ю. Внебольничная пневмония у людей молодого возраста. Хабаровск, 2004. 120 с.

4. Гучев И.А., Синопальников А.И. // РМЖ. 2001. Т. 3. №1-2. С. 25-28.

5. Страчунский Л.С., Розенсон О.Л. // Клин. фармакол. и терапия. 1997. №6 (4). С. 20-24.

6. Ramirez J. // Curr Ther Res. 1994. Vol. 55 (A). P.30-34.

7. Janknegt R, van der Meer JWM. // J. Antimicrob Chemother. 1994. Vol.33. P.169-177.

8. Bassi O., Zuccarelli S., Amalfitano M.E. // J. Chemotherapy. 1998. Vol. 10 (5). P. 369-374.

9. Синопальников А.И., Страчунский Л.С., Сивая О.В. // Клин. микробиол. и антимикр. химиотерапия. 2001. Т.3. №4. С. 355-370.

10. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Яковлев С.В. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: Практик. рек. по диагностике, лечению и профилактике. Смоленск, 2003. 53 с.

11. Авксеньева М.В., Воробьев П.А., Герасимов В.Г. и др. Экономическая оценка эффективности лекарственной терапии (фармакоэкономический анализ). М.: Ньюдиамед, 2000. 80 с.

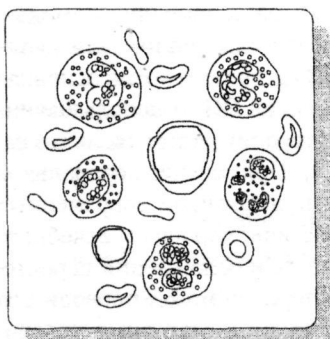
12. Гучев И.А., Синопальников А.И., Ульянов В. А. и др. // РМЖ. 2001. № 11. С. 29-35.

13. Гучев И.А. // Инфекции и антимикробная терапия. 2004. №6. С. 34-38.

14. Раков А.Л., Сапронов П.М., Антух Э.А. и др. // ВМЖ. 2001. № 4. С. 36-39.

15. Clavo-Sanchez A.S., Girion-Gonzalez J.A., Lopez-Prieto D. et al. // Clin Infect Dis. 1997. Vol. 24. P. 1052-1059.

16. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Современная антимикробная химиотерапия: Рук-во для врачей. М.: Боргес, 2002.



УДК 616.155.194.8

Н.Н. Жилкова

СОСТОЯНИЕ КАЛЛИКРЕИН-КИНИНОВОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ В₁₂-ДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИЕЙ

Владивостокский государственный медицинский университет,
г. Владивосток

Анемический синдром — наиболее распространенная патология, встречающаяся в практике врача любой специальности. У лиц пожилого и старческо-

го возраста увеличивается частота встречаемости анемий, причем преобладающей в этот период жизни является В₁₂-дефицитная анемия. Если в моло-

дом возрасте ее частота составляет около 0,1%, то у лиц старше 75 лет доходит уже до 4% [1]. По данным Приморского краевого гематологического отделения (г. Владивосток), 57,3% анемий у стационарных пациентов старше 60 лет приходится на данную патологию.

Состояние хронической гипоксии, возникающее у больных с синдромом анемии, является стрессовым для организма, оно характеризуется нарушениями многих метаболических процессов, приводящими к изменениям гомеостаза и в свою очередь отягочающими течение данных заболеваний. При этом страдают многие органы и системы [2]. В настоящее время одним из основных адаптогенов, повышающих устойчивость организма к данным воздействиям, считают калликреин [3]. Калликреин-кининовая система крови (ККС) является центральным звеном в комплексе гуморальных систем, регулирующих гомеостаз и осуществляющих адаптивно-защитные реакции организма, активно участвующих в снабжении органов и тканей кислородом при гипоксических состояниях. Ее активация является неспецифической реакцией организма и носит в основном защитный характер [4-7]. Существует несколько основных причин, которые могут повлечь активацию калликреин-кининовой системы, и в первую очередь это повреждение целостности ткани: травмы, облучение, влияние токсических метаболитов и биологических ядов. Тканевая ишемия также является несомненным фактором активации ККС [8]. В этой связи несомненный интерес представляет оценка состояния ККС и ингибиторов протеиназ у больных B_{12} -дефицитной анемией до и после лечения.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находилось 74 больных B_{12} -дефицитной анемией: 30 мужчин (40,5%) и 44 женщины (59,5%). Пациентов с анемией средней степени тяжести было 34 чел. (средний возраст $65,75 \pm 3,39$ лет), с тяжелой анемией — 40 чел. (средний возраст $62,62 \pm 2,44$ года). Гематологическим критерием тяжести анемического синдрома считали степень снижения уровня гемоглобина крови (от 90 до 70 г/л — анемия средней степени тяжести, менее 70 г/л — тяжелая анемия). Средняя длительность заболевания от момента выявления снижения гемоглобина (по амбулаторным картам) до настоящего исследования составила $4,96 \pm 0,25$ года. У 34 пациентов анамнез заболевания был менее 2 лет (у 16 чел. анемия средней степени тяжести и 18 чел. анемия тяжелой), у 40 чел. превышал 2 года (у 18 и 22 соответственно).

Диагноз заболевания верифицировали на основании характерной клинической картины (сочетание признаков анемического синдрома, неврологических нарушений) и лабораторных данных (высокий цветовой показатель; макроцитоз, мегалоцитоз; эритроциты с остатками ядер — тельца Жолли, кольца Кэбота; ретикулоцитопения; гиперсегментация нейтрофилов; лейкопения; тромбоцитопения; повышение содержания железа в сыворотке; мегалобластическое кроветворение в костном мозге — миелограмма исследована в 100% случаев).

Резюме

Цель исследования - изучить состояние калликреин-кининовой системы (ККС) и ингибиторов протеиназ у больных B_{12} -дефицитной анемией до и после лечения. Обследовано 74 больных. Состояние ККС оценивали по уровню калликреина (К), прекалликреина (ПК), α_1 -ингибитора протеиназ (α_1 -ИП) и α_2 -макроглобулина (α_2 -МГ) в плазме крови, исследованных хроматографическим методом Т.С. Пасхиной и др. и унифицированным энзиматическим методом В.Ф. Нартиковой и Т.С. Пасхиной. У больных B_{12} -дефицитной анемией имеется повышение активности ККС. Выявлено, что тип активации, степень выраженности, а также восстановление ККС после проведенного лечения зависят от длительности заболевания.

N.N. Zhilkova

THE STATE OF KALLIKREIN-KININ SYSTEM AT PATIENT WITH B_{12} -DEFICIENCY ANEMIA

The Vladivostok state medical university, Vladivostok

Summary

The aim of investigation is study the state of kallikrein-kinin system (KKS) and proteinase inhibitors at patients with the B_{12} -deficiency anemia prior to and after the treatment. 74 patients with the B_{12} -deficiency anemia have been examined. KKS state has been estimated by kallikrein, prekallikrein, proteinase α_1 -inhibitor and α_2 -macroglobulin levels in blood plasma having been investigated by Pashkina's et al. chromatographic method and by Nartikova's and Pashkina's unified enzymatic method. Patients with the B_{12} -deficiency anemia had the rise of KKS activity. At short disease duration a regulated KKS activation and its stable state have been marked. The continuous treatment of anemia has led to the development of pathological type activation that had persisted at patients after treatment. It has been revealed that the degree of KKS activation intensity and its renewal after the implemented depended on the duration and severity of the disease.

Состояние ККС оценивали по уровню К, ПК, α_1 -ИП, α_2 -МГ в плазме крови, исследованных хроматографическим методом Т.С. Пасхиной с соавт. [9], и унифицированным энзиматическим методом В.Ф. Нартиковой и Т.С. Пасхиной [10].

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием прикладного пакета анализа табличного редактора Microsoft Excel 2002 и Statistica 5,5 для персонального компьютера. Проверка нормальности выборок проводилась с помощью оценок коэффициентов асимметрии и эксцесса. Рассчитывались средняя выборки и ошибка средней ($M \pm m$). Достоверность различий для зависимых и независимых выборок между двумя средними оценивалась по критерию Стьюдента (t). Различия сравниваемых показателей принимались за статистически значимые результаты при $p < 0,05$ (95%). Степень связи между изучаемыми признаками определялась с помощью коэффициента корреляции (r) по формуле Пирсона для количественных данных. Сила связей оценивалась по величине коэффициента корреляции: сильная — при $r = 0,7$ и

Таблица 1

Показатели ККС у больных B_{12} -дефицитной анемией с длительностью заболевания менее 2 лет

Показатели ККС	Контроль, n=52	Степень тяжести	
		средняя, n=16/14	тяжелая, n=18/17
Калликреин, нмоль/мин/мл	79,261 ±2,542	101,793±8,754* 97,136±7,224*	99,623±9,041* 94,514±6,482*
Прекалликреин, нмоль/мин/мл	373,698 ±12,459	309,818±20,273* 312,500±21,493*	301,314±21,202** 310,320±24,089*
a_1 -ИП, ИЕ/мл	28,400 ±1,063	39,307±3,747* 43,736±3,182**	37,196±3,113* 40,787±3,473*
a_2 -МГ, ИЕ/мл	3,241 ±0,132	4,260±0,347* 4,857±0,383***	4,029±0,309* 4,327±0,307**

Примечания. n — число больных, в числителе показатели до лечения, в знаменателе — после лечения; p — уровень значимости различий больных и контрольной группы: * — $p<0,05$; ** — $p<0,01$; *** — $p<0,001$.

более; средняя — при $r=0,3-0,7$; слабая — при $r=0,3$ и менее. Направленность связей оценивалась по знаку коэффициентов корреляции.

Результаты и обсуждения

У всех больных B_{12} -дефицитной анемией при поступлении в стационар имеются признаки усиления кининогенеза. Однако выявляются значительные отличия в типе реагирования ККС у больных при различной длительности заболевания. Так, при существовании анемии менее 2 лет (табл. 1) у пациентов как с анемией средней тяжести, так и с тяжелой анемией отмечается умеренное повышение по сравнению с контролем, уровня калликреина (в 1,28-1,26 раза, $p<0,05$), снижение прекалликреина (в 1,20-1,24 раза, $p<0,05-0,01$), рост активности ингибитора a_1 -ИП (в 1,38-1,31 раза, $p<0,05$) и повышение a_2 -МГ (в 1,31-1,24 раза, $p<0,05$).

Подобное состояние калликреин-кининовой системы свидетельствует об адаптационно-приспособительном характере ее активации, физиологических изменениях системы у данной группы больных. Имеется регламентируемая активация ККС с адекватным ответом системы ингибирования, включением системы "протеиназы - ингибиторы протеиназ". Это подтверждается имеющейся сильной отрицательной корреляционной зависимостью между величинами К и ПК ($r=-0,79$ у больных со среднетяжелой анемией, $r=-0,77$ у больных с тяжелой анемией). Большое значение в поддержании стабильного устойчивого состояния ККС имеет повышение активности a_1 -ИП и a_2 -МГ, о чем свидетельствуют имеющиеся корреляционные связи между a_1 -ИП и К ($r=0,56$ при анемии средней степени тяжести, $r=0,68$ при тяжелом течении болезни), a_2 -МГ и К (соответственно, $r=0,46$ и $r=0,57$).

При более длительном течении болезни (табл. 2) формируется несколько иное состояние ККС с нарушением соотношения К — ПК. При высокой активности калликреина плазмы крови (выше нормы в 1,43-1,37 раза, $p<0,05-0,01$), уровень прекалликреина также превышает контрольные величины (в 1,26-1,15 раза, $p<0,05-0,01$). Активность ингибиторов протеиназ у данных больных сохраняется высокой: a_1 -ИП превышал контрольные цифры в 1,30-1,25 раза

Таблица 2

Показатели ККС у больных B_{12} -дефицитной анемией с длительностью заболевания более 2 лет

Показатели ККС	Контроль, n=52	Степень тяжести	
		средняя, n=18/17	тяжелая, n=22/21
Калликреин, нмоль/мин/мл	79,261 ±2,542	113,396±9,015* 105,468±8,662*	108,430±9,279** 100,823±8,997**
Прекалликреин, нмоль/мин/мл	373,698 ±12,459	471,754±23,828** 438,450±25,475*	430,831±20,276* 436,815±21,921*
a_1 -ИП, ИЕ/мл	28,400 ±1,063	37,195±3,886* 38,572±3,433**	35,588±3,186* 36,221±3,044*
a_2 -МГ, ИЕ/мл	3,241 ±0,132	4,160±0,308** 4,472±0,278***	3,970±0,312* 4,193±0,387**

Примечания. В числителе показатели до лечения, в знаменателе — после лечения; * — $p<0,05$; ** — $p<0,01$; *** — $p<0,001$.

($p<0,05$), a_2 -МГ — в 1,28-1,22 раза ($p<0,05-0,01$). Длительное существование анемии способствовало переходу ККС из стабильного состояния с регламентируемой ее активацией к патологическому состоянию, когда имеется повышение в плазме крови активного калликреина и его предшественника - прекалликреина. При этом ККС не реагирует на систему ингибирования протеиназ, активность которой у больных с длительным течением B_{12} -дефицитной анемии повышена. В это время корреляционные связи между К и ПК становятся средней силы положительными ($r=0,59$ при анемии средней степени тяжести, $r=0,63$ при тяжелом течении болезни). Связи, характеризующие влияние повышенной активности ингибиторного звена на уровень калликреина плазмы крови, исчезли. Эти данные свидетельствуют о разобщении биохимических процессов внутри калликреин-кининовой системы, торможении ее ответа на повышенную активность контролирующего звена.

После проведенного лечения у больных, как со среднетяжелым, так и с тяжелым течением B_{12} -дефицитной анемии с длительностью заболевания менее 2 лет, нормализации показателей калликреин-кининовой системы не произошло. Сохраняется регламентируемый тип ее активации с реагированием калликреина на повышенную активность ингибиторов (К- a_1 -ИП, $r=0,52$ при анемии средней степени тяжести; $r=0,59$ при тяжелом течении болезни, К- a_2 -МГ, соответственно, $r=0,43$ и $r=0,47$). Корреляционные связи между величинами К и ПК сохранили отрицательное значение (К-ПК у больных с анемией средней степени тяжести $r=-0,70$, с тяжелой анемией $r=-0,73$). У пациентов с анамнезом заболевания более 2 лет после проведенного лечения также нормализации каких-либо компонентов калликреин-кининовой системы не отмечено. Остается согласованное повышение как К, так и ПК (К-ПК, $r=0,64$ при анемии средней степени тяжести; $r=0,60$ при тяжелом течении болезни), без адекватного ответа их на повышенную активность ингибиторов протеиназ.

Обращает на себя внимание повышение активности ингибиторов протеиназ у всех больных B_{12} -дефицитной анемией после проводимого лечения. Объяснить это активацией протеолиза не представляется возможным, так как уровень калликреина у них после лечения несколько снизился. Кроме этого ингибиторы протеиназ не оказывают заметно-

го влияния на ККС у длительно болеющих пациентов. Основным местом синтеза компонентов ККС является печень, функциональное состояние которой значительно изменяется при B_{12} -дефицитной анемии [11]. Поэтому можно предположить, что увеличение активности a_1 -ИП и a_2 -МГ обусловлено их повышенной выработкой в гепатоцитах в результате восстановления белково-синтетической функции печени, имеющей место на фоне проводимого лечения. Вместе с тем, после лечения при нормализации уровня гемоглобина и эритроцитов активность ККС остается повышенной, что может говорить о сохраняющемся состоянии гипоксии, которое требует продолжения терапии.

Заключение

1. У больных витамин B_{12} - дефицитной анемией имеется активация калликреин-кининовой системы с включение ингибиторного звена.

2. Тип реагирования калликреин-кининовой системы зависит от длительности заболевания.

3. При незначительном сроке витамин B_{12} - дефицитной анемии формируется регламентируемая активация ККС, характеризующаяся сохранением связей внутри системы. Длительное течение заболевания способствует появлению патологического типа реагирования, свидетельствующего о торможении системы, нарушении в системе "протеиназы — ингибиторы протеиназы".

4. После проводимого лечения нормализации состояния ККС у больных витамин B_{12} - дефицитной анемией не отмечается.

Л и т е р а т у р а

1. Воробьев П.А. Анемический синдром. М.: Ньюдиамед, 2001. 166 с.

2. Василенко В.Х., Фельдман С.Б., Хитров Н.К. Миокардиодистрофия. М.: Медицина, 1989. 272 с.

3. Суровикина М.С., Калинин А.П., Богатырев О.П. и др. Кининовая система крови при болезни Иценко-Кушинга и гормонально-активных опухолях надпочечников. М., 2000. 24 с.

4. Арынов Н.М. Калликреин-кининовая система при аппендикулярном перитоните у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1989. 28 с.

5. Гаврилова Т.Ю. Современные методы визуализации, калликреин-кининовая система, онкомаркеры в диагностике и мониторинге распространенных форм эндометриоза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2002. 22 с.

6. Гомазков О.А. Функциональное значение калликреин-кининовой системы крови в норме и при сердечно-сосудистой патологии: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1977. 42 с.

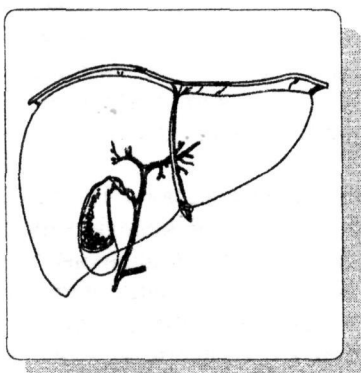
7. Сеитов Т.З. Калликреин-кининовая система при травматическом шоке и острой кровопотере у детей (Клинико-эксперим. исслед.): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1989. 23 с.

8. Удуг В.В., Каиров Г.Т., Карпов А.Б. // клиническая лабораторная диагностика. 1998. №5. С. 9-10.

9. Пасхина Т.С., Якубовская Р.И., Баженова Г.Е. Модифицированный хроматографический метод определения калликреина и прекалликреина в плазме крови человека: Метод. рек. М., 1984. 10 с.

10. Нартикова В.Ф., Пасхина Т.С. // Вопросы медицинской химии. 1979. №4. С. 494-499.

11. Пчелко С.П. Функциональное состояние печени при анемиях и гемобластозах. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Петрозаводск, 1973. 24 с.



УДК 616.366 - 003.7 - 037.8 - 056.7 - 053.81

Н.А. Колпаков

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ЖЕЛЧНО- КАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ У БОЛЬНЫХ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, г. Санкт-Петербург; Дальневосточный государственный медицинский университет, г. Хабаровск

Желчно-каменная болезнь (ЖКБ) — довольно сложное по этиопатогенезу заболевание. Наследственная предрасположенность к холелитиа-

зу наблюдается у 35-57% больных ЖКБ [1-5]. Генетическая предрасположенность к ЖКБ у молодых пациентов полностью не оценена, о чем сви-