

Раздел VII

РЕДАКЦИОННЫЙ ПОРТФЕЛЬ

УДК 616-005:611.06+616.2-092

СОСТОЯНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО ГОМЕОСТАЗА ОРГАНИЗМА МЛЕКОПИТАЮЩИХ В НОРМЕ И В УСЛОВИЯХ РЕВМАТОИДНОГО ВОСПАЛЕНИЯ

С.В. БЕЛОВА*, Ю.С. БЕЛОВА**

Результаты представленной работы показали односторонность изменений в метаболическом гомеостазе у больных ревматоидным артритом и кроликов с экспериментальным артритом, которые заключались в нарушении обменных процессов соединительной ткани, наличии перекисно-антиоксидантного дисбаланса, напряженности иммунологических реакций, нарушении кислотно-основного равновесия, метаболизма костной ткани и кальций-фосфорного обмена, что приводило к возникновению синдрома эндогенной интоксикации. Полученные данные позволяют проводить в эксперименте изучение патогенетических механизмов возникновения и развития ревматоидного воспаления, и апробировать различные схемы медикаментозной терапии с возможной последующей экстраполяцией полученных экспериментальных данных в клиническую практику.

Ключевые слова: метаболический гомеостаз, млекопитающие, ревматоидное воспаление.

Вопросы патогенеза, диагностики и лечения *ревматоидного артрита* (РА), воспалительного ревматического заболевания, частота встречаемости которого, по данным ВОЗ, составляет от 0,6 до 1,3% [4], продолжают оставаться актуальной проблемой клинической медицины.

Изучение сравнительных особенностей метаболического гомеостаза с углубленным изучением обменных процессов в соединительной ткани у людей с РА и животных с экспериментальным артритом открывает дальнейшие перспективы для объективной оценки состояния организма и поиска возможных путей коррекции нарушений метаболического гомеостаза и обмена соединительной ткани в условиях ревматоидного воспаления.

Цель исследования – сопоставительная оценка состояния метаболического гомеостаза у млекопитающих в норме и в условиях ревматоидного воспаления.

Материалы и методы исследования. В исследование были включены 162 больных РА без висцеральной патологии и тяжелых сопутствующих заболеваний, способных вызвать дополнительные метаболические нарушения и повлиять, таким образом, на исследуемые показатели.

Среди обследованных преобладали женщины – 131 чел. (80,86%). Мужчин было – 31 (19,14%). Возраст больных колебался от 18 до 69 лет (возраст женщин – от 18 до 69, а мужчин – от 25 до 68 лет). Подобное половое и возрастное распределение является характерным для данной патологии. Средняя продолжительность заболевания у мужчин и женщин была примерно одинаковой и составляла соответственно 7,82±0,90 и 7,54±1,01 года.

Группу сравнения составили 86 практически здоровых лиц (добровольных доноров) в возрасте от 20 до 59 лет, из них 40 мужчин и 46 женщин.

Экспериментальное исследование выполнено на 40 кроликах породы «Шиншилла Русская», весом 3,0-3,6 кг. Из них у 30 особей был сформирован экспериментальный артрит и 10 интактных (здоровых) кроликов составили группу контроля [1].

Обследование людей и животных проводилось с помощью клинических, инструментальных и лабораторных методов исследования.

У больных РА обследование, принятое в ревматологии, включало проведение рентгенологического исследования коленных суставов, оценку выраженности суставного синдрома, выявление общей и местной активности воспалительного процесса.

У животных клинические методы предусматривали осмотр, оценку состояния и поведения, определение массы тела, пальпацию и измерение окружности и объема движений в обоих коленных суставах. Инструментальные методы включали в себя тепловизионную термографию, объективно оценивающую наличие и выраженность воспалительных процессов в тканях коленных суставов животных.

Лабораторные исследования состояли из гематологических (определение СОЭ, уровня гемоглобина, эритроцитов и лейкоформулы); цитологических (определение общего цитоза и клеточного состава суставного содержимого); биохимических; иммунологических и гистоморфометрических методов.

С помощью биохимических методов оценивался метаболизм протеогликанов соединительной ткани по общему содержанию *гликозаминогликанов* (ГАГ), определяемых по урановым кислотам и гексам в сыворотке крови; характеризовалось состояние перекисно-антиоксидантного баланса по уровню *малонового диальдегида* (МДА) и активности *церулоплазмينا* (ЦП); изучался окислительный гомеостаз по показателям газового состава крови и лактату; давалась оценка эндогенной интоксикации по содержанию молекул средней массы в единицах оптической плотности.

Иммунологические методы включали определение циркулирующих иммунных комплексов, С-реактивного протеина, ревматоидного фактора, криоглобулинов у больных РА и исследование содержания циркулирующих иммунных комплексов и комплементарной активности у животных с экспериментальным артритом.

Гистоморфометрическое исследование тканей коленных суставов животных (синовиальная оболочка, мениски, суставной хрящ, субхондральная кость) проводилось после завершения эксперимента. Выведение животных из эксперимента осуществлялось с помощью эвтаназии, проводимой по приказу Минздрава СССР « 755 от 12 августа 1977 г. Все эксперименты на животных проводились в соответствии стандартов Этического комитета и Хельсинской декларации 1975 г. и ее пересмотра в 1983 г.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета прикладных программ «Medstat», предназначенных для обработки результатов медицинских и биологических наблюдений, с вычислением средней арифметической (М), среднеквадратического отклонения (σ), средней ошибки средней арифметической (m), коэффициента достоверности (t), показателя вероятности (p).

Результаты и их обсуждение. У всех обследованных больных РА клинические проявления заболевания подтверждались изменениями лабораторных показателей, характеризующих метаболический гомеостаз организма, что отражено в табл. 1.

Таблица 1

Данные лабораторного обследования больных РА

Показатели	Здоровые, M±m	Больные РА, M±m	Достоверность различий, (P)
СОЭ (мм/час)	7,70±1,34	15,12±1,07	p<0,05
С-реактивный протеин (мм)	0	0,700±0,145	p<0,01
Малоновый диальдегид (мкмоль/л)	2,87±0,12	5,11±0,19	p<0,05
Церулоплазмин (y.e)	30,06±1,37	35,77±0,70	p<0,05
Гликозаминогли-каны (уроновые кислоты, ·10 ⁻² г/л)	0,66±0,02	1,34±0,11	p<0,05
Гликозаминогли-каны (гексозы, ·10 ⁻² г/л)	2,50±0,21	3,86±0,23	p<0,05
Циркулирующие иммунные комплексы (y. e)	54,24±2,03	255,00±20,21	p<0,05
Криоглобулины (ед.опт.пл.)	0,016	0,030±0,009	p<0,05
Молекулы средней массы (ед. опт. пл.)	0,240±0,020	0,335±0,004	p<0,05

Известно, что у больных РА одним из ведущих патогенетических механизмов развития ревматоидного воспаления является нарушение метаболизма протеогликанов, функционально важных биополимеров матрикса соединительной ткани, которое сопро-

* ФГУ «СарНИИТО» Минздравсоцразвития России, 410002, Саратов, ул. Чернышевского, 148, тел. 8 (8452) 966574, sarniito_bsv@mail.ru

** ГОУ ВПО «СГМУ Росздрава», 410012, Саратов, ул. Б. Казачья, 112, тел. 8 (8452) 669823

вождается потерей суставными тканями полноценных ГАГ и нарушением их синтеза в фибробластах [5].

В настоящем исследовании при биохимическом изучении обменных процессов в соединительной ткани, в частности, продуктов деградации соединительно-тканых суставных структур, в сыворотке крови больных РА по сравнению со здоровыми лицами имелось статистически достоверное повышение содержания ГАГ (табл. 1).

Аналогичные результаты получены и при изучении экспериментального ревматоидного воспаления у кроликов. У кроликов с артритом в сравнении с интактными животными было обнаружено статистически достоверное ($p < 0,05$) повышение уровня ГАГ, определяемых по урановым кислотам и гексозам, в сыворотке крови (табл. 2).

Таблица 2

Показатели метаболического гомеостаза экспериментальных животных ($M \pm m$)

Показатели	Интактные кролики (n=10)	Кролики с артритом (n=30)
Гликозаминогликаны (уроновые кислоты, $\cdot 10^{-2}$ г/л)	1,71 $\pm$ 0,01	2,58 $\pm$ 0,08*
Гликозаминогликаны (гексозы, $\cdot 10^{-2}$ г/л)	2,58 $\pm$ 0,11	4,08 $\pm$ 0,09*
Малоновый диальдегид (ммоль/л)	3,74 $\pm$ 0,06	4,26 $\pm$ 0,09*
Церулоплазмин (у.е.)	24,59 $\pm$ 0,54	44,14 $\pm$ 0,60*
Циркулирующие иммунные комплексы (у.е.)	12,39 $\pm$ 0,46	22,40 $\pm$ 0,31*
Комплементарная активность (CH_{50} , у.е.)	12,22 $\pm$ 0,25	7,62 $\pm$ 0,20*
Общий кальций (ммоль/л)	2,78 $\pm$ 0,02	3,50 $\pm$ 0,05*
Ионизированный кальций (ммоль/л)	1,48 $\pm$ 0,01	2,44 $\pm$ 0,03*
Неорганический фосфор (ммоль/л)	2,45 $\pm$ 0,13	2,11 $\pm$ 0,06
pH	7,41 $\pm$ 0,01	7,31 $\pm$ 0,02*
pO ₂ (mmHg)	73,91 $\pm$ 0,63	65,02 $\pm$ 3,9*
BE vv (mmol/l)	-2,59 $\pm$ 0,07	-9,23 $\pm$ 0,05*
Лактат (ммоль/л)	10,93 $\pm$ 0,21	18,61 $\pm$ 0,08*
Молекулы средней массы (ед. опт. пл.)	0,234 $\pm$ 0,009	0,313 $\pm$ 0,004*

Примечание: * – достоверная разница показателей ($p < 0,05$) между интактными животными (норма) и животными с артритом.

Данные гистоморфометрического исследования подтверждали наличие воспалительных и деструктивных процессов в суставных тканях кроликов с артритом. В суставном хряще имелись воспалительно-деструктивные изменения, типичные для артрита. Наиболее выраженным признаком поражения была потеря ГАГ поверхностной и частично основной зонами суставного хряща, свидетельствующая о деградации его матрикса.

В данном исследовании был проведен сопоставительный анализ изменения перекисно-антиоксидантного баланса у больных РА и кроликов с экспериментальным артритом.

Изучение процессов перекисного окисления липидов у пациентов РА показало повышение уровня МДА, свидетельствовавшее об интенсификации процессов перекисного окисления липидов (табл. 1). При исследовании состояния антиоксидантной системы выявлено и повышение активности ЦП, что указывало на несостоятельность ее сыровороточного ферментного звена (табл. 1). Описанные нарушения приводили к метаболическому состоянию, определяемому как перекисно-антиоксидантный дисбаланс.

В сравнении с интактными животными у кроликов с артритом, как и у людей с РА, имелось повышение уровня МДА, несмотря на повышенную активность ЦП.

Как известно, РА относится к системному аутоиммунному заболеванию. При исследовании иммунологических реакций у всех больных РА было обнаружено повышение содержания циркулирующих иммунных комплексов в крови по сравнению с практически здоровыми людьми (табл. 1).

У кроликов с экспериментальным артритом имелась напряженность иммунологических реакций в виде повышения содержания циркулирующих иммунных комплексов с одновременным снижением комплементарной активности по сравнению с данными, имевшимися у интактных животных (табл. 2).

Характерным проявлением РА у людей является нарушение процессов ремоделирования костной ткани, являющейся разновидностью соединительной. При этом наблюдается снижение минеральной плотности кости, а также патологическое изменение качества костной ткани, приводящее к остеопорозу.

В данном исследовании у кроликов с экспериментальным артритом были обнаружены нарушения строения субхондральной кости и кальций-фосфорного обмена. Нарушение микроскопического строения субхондральной кости подтверждали результаты гистоморфометрического анализа, которые выявляли тенденцию к истончению субхондральной костной пластинки и трабекул, что свидетельствовало о потере костного вещества. Нарушение кальций-фосфорного обмена проявлялось статистически достоверным повышением уровня, как общего, так и ионизированного кальция, и снижением содержания неорганического фосфора в сыворотке крови в сравнении с интактными животными (табл. 2).

При РА вовлечение в патологический процесс микроциркуляторного русла приводит к возникновению гипоксии и нарушению окислительного гомеостаза. Гипоксия, преобладание гликолиза, накопление недоокисленных продуктов обмена, лактата, снижение pH в очаге поражения с одной стороны стимулируют биосинтетическую активность фибробластов, а с другой стороны способствуют увеличению проницаемости лизосомальных мембран и выходу из клеток лизосомальных энзимов, участвующих в деградации основного вещества и других соединительнотканых структур.

У кроликов с артритом в сравнении с интактными животными имелось изменение показателей газового состава крови. Наблюдалось существенное снижение уровня pH крови и увеличение дефицита буферных оснований. При этом происходило снижение напряжения кислорода в сыворотке крови на фоне значительного повышения уровня лактата (табл. 2).

Выше описанные изменения позволяли оценить состояние животных с артритом как нарушение окислительного гомеостаза в виде метаболического ацидоза, развивающегося вследствие нарушения окислительно-восстановительных процессов, накопления продуктов перекисного окисления липидов, а также возникающих электролитных сдвигов. При этом развивающийся в очаге воспаления ацидоз, не являясь фактором, инициирующим воспаление, способствует сохранению и хронизации воспалительного процесса.

Особенности ревматоидного воспаления, а именно: нарушение обменных процессов в соединительной ткани пораженных суставов, активация свободнорадикальных реакций и процессов перекисного окисления липидов с последующими необратимыми повреждениями клеточных и митохондриальных мембран, выраженные иммунные нарушения; нарушение микроциркуляции, тканевая гипоксия и ацидоз, накопление недоокисленных продуктов обмена, а также токсинов, исходящих из ишемизированных тканей пораженных суставов; глубокие метаболические сдвиги вплоть до смещения кислотно-щелочного равновесия, создают предпосылки для возникновения синдрома эндогенной интоксикации.

Общепринятым биохимическим маркером метаболических нарушений и в том числе синдрома эндогенной интоксикации, при различных патологических состояниях считается определение МСМ, содержание которых коррелирует с основными клиническими и лабораторными прогностическими критериями метаболических нарушений [2,3]. Этот интегральный показатель отражает совокупность метаболических нарушений в организме. При проведении данного теста было обнаружено повышенное содержание МСМ, как у больных РА (табл. 1), так и у кроликов с артритом (табл. 2) в сравнении с нормальными величинами у практически здоровых людей и интактных животных, что доказывало наличие синдрома эндогенной интоксикации.

Выводы:

1. При сопоставительном анализе состояния метаболического гомеостаза у больных ревматоидным артритом и кроликов с экспериментальным артритом в сравнении с физиологической нормой выявлены однотипные изменения, заключающиеся в локальных и системных проявлениях ревматоидного воспаления.

2. Изменение системного гомеостаза проявлялось нарушением обменных процессов в соединительной ткани, наличием перекисно-антиоксидантного дисбаланса, напряженностью иммунологических реакций, нарушением кислотно-основного равновесия, метаболизма костной ткани и кальций-фосфорного обмена, что приводило к возникновению синдрома эндогенной интоксикации.

3. Локальные проявления ревматоидного воспаления заключались в структурно-метаболических изменениях в тканях и синовиальной среде пораженных коленных суставов, что сопровождалось выраженными нарушениями метаболизма протеогликанов с изменением общего количества и перераспределением фракционного состава гликозаминогликанов.

4. Однотипность изменений в состоянии метаболического гомеостаза у больных ревматоидным артритом и кроликов с экспериментальным артритом позволяет проводить в эксперименте изучение патогенетических механизмов возникновения и развития ревматоидного воспаления, совершенствовать методы диагностики и апробировать различные схемы медикаментозной и не медикаментозной терапии с возможной последующей экстраполяцией полученных экспериментальных данных в клиническую практику.

Литература

1. Белова, С.В. Способ моделирования экспериментального ревматоидного артрита / С.В. Белова, Е.В. Карякина, Е.А. Кистнер. – Патент РФ № 2351021, опублик. 27.03.2009. Бюл. № 9.
2. Исследование уровня эндогенной интоксикации организма больных колоректальным раком и его прогностическое значение для выделения групп риска / В.И. Жуков [и др.] // Патология. – 2010. – Т. 7, №3. – С. 34–37.
3. Определение молекул средней массы в плазме крови и моче новорожденных с ишемической нефропатией / Н.Ю. Куликова [и др.] // Клини. лаб. диагностика. – 2009. – № 10. – С. 13–16.
4. Турна, А.А. Матриксные металлопротеиназы в развитии деструктивных процессов при ревматоидном артрите / А.А. Турна // Науч.-практич. ревматология. – 2010. – № 3. – С. 59–64.
5. Rees M.D., Hawkins C.L., Davis M.J. Hypochlorite and superoxide radicals can act synergistically to induce fragmentation of hyaluronan and chondroitin sulphates // Biochem. J. – 2004. – V. 381, № (1). – P. 175–184.

METABOLIC HOMEOSTASIS STATE OF A MAMMAL ORGANISM IN NORM AND IN CONDITIONS OF RHEUMATOID INFLAMMATION

S.V. BELOVA, YU.S. BELOVA

Saratov Research Institute of Traumatology and Orthopaedics
Saratov State Medical University

The results of this work indicate an unidirectionality of changes in the metabolic homeostasis in patients with rheumatoid arthritis and in rabbits with experimental arthritis which result in the derangement of connective tissue metabolic processes, the presence of peroxide and antioxidant imbalance, the intensity of immunological phenomena, the disorder of acid-base balance, bone tissue metabolism and calcium-phosphoric metabolism that lead to the genesis of the endogenous intoxication syndrome. The obtained data make it possible to carry out experimental studying the pathogenetic mechanisms of genesis and the progressive process of rheumatoid inflammation, as well as test different medicament therapy regimens with a probable subsequent extrapolation of the experimental data into the clinical practice.

Key words: metabolic homeostasis, mammal, rheumatoid inflammation.

УДК 617.55-089-002:519.711.2

МОДЕЛЬ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ ХИРУРГА

А.А. ЕГОРОВ, В.С. МИКШИНА*

В статье рассматривается модель принятия решения врача-хирурга при завершении оперативного вмешательства по причине перитонита. Представлена постановка задачи моделирования процесса принятия решения в терминах теории множеств. Получена функциональная структура модели принятия решений.

Ключевые слова: регрессионный анализ, математическая модель, функция реализации, принятие решения, выбор альтернативы, матрица решений, перитонит.

Послеоперационный перитонит до настоящего времени остается одним из наиболее грозных осложнений во внутрибрюшной (абдоминальной) хирургии, являясь основной причиной дополнительного хирургического вмешательства. Летальность от послеоперационного перитонита достигает 60-90%, особенно при разлитых формах.

Основная причина прогрессирования инфекционного процесса заключается в трудности обеспечения адекватного бесперебойного оттока микробно-токсического экссудата из брюшной полости. В настоящее время разработаны и применяются хирургические методы лечения тяжелых форм разлитого послеоперационного перитонита [1].

Во время операции врач-хирург на основе анализа огромного количества факторов, опираясь на свои знания и предшествующий опыт должен мгновенно принять решение о способе завершения операции по причине перитонита. Несомненно, на современном этапе развития существенную помощь в принятии решения могут оказать информационные технологии, а именно интеллектуальные информационные системы.

В настоящее время сложилась определенная технология разработки интеллектуальных информационных систем (ИИС), которая включает следующие шесть этапов: идентификация, концептуализация, формализация, конструирование, тестирование и опытная эксплуатация.

Этап идентификации связан с осмыслением тех задач, которые предстоит решить в будущей ИИС. Результатом данного этапа является идентификация задачи (общие характеристики задачи, подзадачи, ключевые понятия, предположительный вид решения), определение целей и формирование требований к будущей ИИС.

Огромное значение для разработки интеллектуальных систем имеет концептуализация знаний предметной области. Этап концептуализации предполагает содержательный анализ предметной области, выявление используемых понятий и их взаимосвязи, определение методов решения задач.

Этап концептуализации включает решение следующих задач:

- определение процессов, исследуемых в предметной области;
- определение класса и типа входной и выходной информации;
- определение шкал измерения переменных;
- определение логических взаимоотношений между элементами входной и выходной информации (иерархия, причинно-следствие, часть – целое, и т.п.);
- выбор класса математической модели, языка ее описания;
- выбор критериев соответствия модели и объекта;
- разработка или выбор соответствующего алгоритма

Завершается этап концептуализации построением модели предметной области.

Целью разработки интеллектуальной информационной системы (ИИС) является поддержка принятия решения врача хирурга о способе завершения операции по причине перитонита. При этом ИИС должна обладать возможностью предоставления врачу прогноза вероятности благоприятного и неблагоприятного исхода при том или ином способе завершения операции.

Хирургическое вмешательство по причине перитонита может быть завершено тремя способами:

1. Наглухо, при котором происходит сшивание шва. Последующие хирургические вмешательства не планируются.
2. Лапаростома – открытый или полукрытый метод лечения перитонита, обеспечивающий отток микробно-токсической жидкости (экссудата), скапливающейся в брюшной полости, посредством установления специальных трубок. Лапаростомия позволяет выполнять повторные промывания брюшной полости.
3. Програмируемая релапаротомия – повторная операция через 1-7 дней для проведения санации брюшной полости. [1]

Выбор любого из вариантов завершения операции приводит к трем вариантам исходов:

- выздоровление;
- летальность;
- повторное хирургическое вмешательство.

Постановку задачи принятия решений, понимаемую как задачу выбора способа завершения операции, можно сформулировать следующим образом. Пусть Y – множество альтернатив (способов

* Сургутский государственный университет, 628412, г. Сургут, пр-т Ленина, 1