

УДК 613.31+612.126+141.

С.О. Абдулкадырова

E-mail.anndgma@mail.ru

ПИТЬЕВАЯ ВОДА, ЭЛЕКТРОЛИТЫ КРОВИ И АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ

Дагестанская медицинская академия, г. Махачкала

Заболеваемость артериальной гипертонией (АГ) в различных регионах мира неодинакова. Для населения горных регионов характерны более низкие уровни артериального давления (АД) и более низкая распространенность АГ [8]. Это обстоятельство принято объяснять благоприятным влиянием горной гипоксии на некоторые нейрогуморальные механизмы регуляции АД [5, 12]. Возможно участие и других факторов, в том числе алиментарных [10, 15]. Известно прессорное влияние избыточного поступления в организм натрия (пищевой соли) [2, 4, 14, 18, 19]. Имеются также данные о влиянии калия, кальция и магния на регуляцию АД и развитие АГ [2, 6, 13, 16, 21].

Основным источником минеральных ресурсов для человека и животных являются продукты питания [2, 6, 10, 14, 15]. С водой в организм человека поступает значительно меньшее количество химических элементов. Чрезмерно соленая питьевая вода оказывает несомненный эффект на распространенность АГ [20]. Однако значение натрия и других ионов, содержание которых не выходит за пределы допустимых нормативов, изучено недостаточно [5, 11]. Неясно, может ли химический состав питьевых вод вызвать существенные изменения в содержании в организме челове-

ка и животных минеральных элементов, участвующих в регуляции АД.

Целью настоящего исследования было изучение распространенности АГ, химического состава питьевой воды и содержания натрия, калия, кальция и магния в крови у людей и животных в условиях Юго-Восточного Кавказа (Республика Дагестан, РФ).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в трех сельских районах Высокогорного Дагестана: Кулинском, Гляртинском и Цунтинском. Контрольные исследования были проведены на Прикаспийской низменности в Ногайском районе.

Сведения о генезе водных источников и их химическом составе получены путем изучения архивного материала ОАО «Дагестан-геология», а также опубликованных источников по водным ресурсам Дагестана [1, 9]. Определение макроэлементов проводилось методом пламенной фотометрии на аппарате Flapho-Carl Zeiss, а также обычными химическими методами. Определение макроэлементов в питьевых водах проведено также обычными химическими методами, а микроэлементов – атомно-абсорбционной спектрофотометрией на аппарате Hitachi 170-70.

Обследование населения для определения уровня АД и распространенности АГ проводилось согласно рекомендациям ВОЗ по организации эпидемиологических исследований по сердечно-сосудистым заболеваниям [22]. В данной статье сравниваются результаты измерения АД, полученные в двух районах: Кулинском и Ногайском, которые являются наиболее типичными для своих регионов. В Кулинском районе обследованы 2298 человек, в Ногайском районе – 5117 (58,7% и 76,3% взрослого населения соответственно).

Статистическую обработку полученных данных проводили по программам Microsoft Excel с использованием двухвыборочного t-критерия для независимых выборок.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование показало, что у населения Высокогорного Дагестана наблюдается чрезвычайно слабое возрастное повышение систолического АД. Эта особенность была наиболее выражена у женщин Кулинского района. Определенный скачок уровня АД появляется в возрасте 20-29 лет. Достигнутый к этому возрасту уровень АД практически не меняется до 60 лет.

Обследование населения также показало, что в горных районах АГ (АД \geq 140/90 мм рт. ст.) встречается значительно реже. В Кулинском районе АГ обнаружено у 5,68 \pm 0,48% населения старше 14 лет, в Тляринском районе – у 4,21 \pm 0,92%, в Цунтинском – у 7,23 \pm 0,73%. На Прикаспийской низменности, в Ногайском районе АГ наблюдалась значительно чаще. Она обнаружена у 26,90 \pm 0,38% населения.

Полученные нами данные подтверждают известное положение о сравнительно низкой распространенности АГ в горных регионах. С чем это связано? Имеются ли существенные различия в химическом составе питьевых вод в двух регионах?

В горных районах источниками питьевой воды служат родники и небольшие речки, которые сливаются и образуют общий речной сток. Таких речных стоков в обследованных горных районах было четыре: Кулинское Койсу (в Кулинском районе), Кила и Андийское Койсу (в Цунтинском районе), Джурмут (в Тляринском районе). Пробы воды для анализа брались у места выхода этих рек из указанных трех горных районов. Причем исследования проводились не менее четырех раз в различные сезоны года, т.к. химический состав горных рек подвержен значительным сезонным колебаниям в зависимости от количества осадков и других факторов. Всего проведен анализ в 23 пробах (4 пробы из Кулинского Койсу, 6 из Кила, 7 из Андийского Койсу, 6 из Джурмута). Содержание основных макроэлементов представлено в табл. 1.

Речные воды Горного Дагестана отличаются слабой минерализацией. Сумма ионов в водах р. Кули равна 164,90 мг/л, р. Джурмут – 113,50 мг/л, р. Кила – 116,00 мг/л. Общая жесткость равна соответственно 4,47 мэкв/л, 3,32 мэкв/л и 3,55 мэкв/л, pH колеблется в пределах 7,0-8,3. По химическому составу они являются гидрокарбонатно-сульфатными кальциево-магниевыми. Соотношение ионов: для анионов $\text{HCO}_3 > \text{SO}_4 > \text{Cl}$ и для катионов $\text{Ca} > \text{Mg} > \text{Na}$. Характерно отсутствие ионов хлора. Он появляется ниже по течению.

Спектральный анализ сухих остатков вод показал наличие (% сухого остатка): алюминия (0,007–0,62), стронция (0,0012–0,006), титана (0,0012–0,008),

Таблица 1

Основные показатели питьевой воды в горных и плоскостных регионах, мг/л

Показатели	В Кулинском районе	В Ногайском районе
Ca	19,44 \pm 1,66 (14,10%)	43,99 \pm 4,09 (8,28%)
Mg	7,06 \pm 0,56 (5,12%)	15,24 \pm 2,12 (2,81%)
Na+K	8,14 \pm 1,29 (5,96%)	96,37 \pm 5,45 (47,74%)
HCO_3	77,16 \pm 5,53 (55,99%)	189,97 \pm 8,71 (34,97%)
SO_4	24,77 \pm 3,28 (17,97%)	149,28 \pm 9,93 (24,49%)
Cl	4,31 \pm 0,81 (3,17%)	40,34 \pm 3,73 (7,43%)
Сумма ионов	137,81 \pm 7,41 (100%)	543,21 \pm 22,56 (100%)
Общая жесткость, мг/экв	4,36 \pm 0,32	4,07 \pm 0,63

марганца (0,0018–0,009), хрома (от следов до 0,008), никеля (следы), меди (0,0035–0,0051), молибдена (0,0011–0,0025).

Большая часть населения Прикаспийской низменности пользуется питьевой водой из подземных источников, получаемой бурением артезианских скважин. Мы анализировали химический состав вод 37 скважин Ногайского района. Общей особенностью вод артезианских скважин этого региона является их повышенная минерализация и преобладание натрия среди других катионов. По химическому составу они являются гидрокарбонатно-сульфатно-натриево-хлоридными. Соотношение основных ионов в водах Ногайского района $\text{HCO}_3 > \text{SO}_4 > \text{Cl}$ для анионов и $\text{Na} > \text{Ca} > \text{K} > \text{Mg}$ – для катионов.

Содержание редких элементов в артезианских водах Прикаспийской низменности было следующим: Zn = 0,077 \pm 0,035; Cu = 0,006 \pm 0,004; Pb = 0,005 \pm 0,0006; Cd = 0,0005 \pm 0,0185; As = 0,088 \pm 0,0185; J = 0,75 \pm 0,38; Br = 1,118 \pm 0,4467; Mn = 0,121 \pm 0,024; F = 0,296 \pm 0,056; S_4 = 0,643 \pm 0,176; Ra = 0,0083 \pm 0,0009; Hg = 0,001 \pm 0,0002; Ni = 0,0026 \pm 0,0014; Co = 0,0005 \pm 0,00012.

Общей особенностью вод артезианских скважин этого региона является их повышенная минерализация. Сумма ионов в водах Ногайского района равна 543,01 \pm 29,56 мг/л. По химическому составу воды этого региона классифицируются как гидрокарбонатно-сульфатно-натриево-хлоридные. Соотношение основных ионов в водах Ногайского района $\text{HCO}_3 > \text{SO}_4 > \text{Cl}$ для анионов и $\text{Na} > \text{Ca} > \text{K} > \text{Mg}$ – для катионов.

Отличительной особенностью вод этого региона по сравнению с водами Высокогорного Дагестана является выраженное преобладание натрия над други-

ми катионами. Ситуация с содержанием кальция и магния в питьевых водах оказалась несколько иной. Относительное содержание кальция и магния в водах Высокогорного Дагестана также выше, чем в регионе Прикаспийской низменности. Однако в силу высокой минерализованности вод этого региона жители Прикаспийской низменности получают большее количество кальция и магния с водой, чем население Высокогорного Дагестана.

Принципиально важным является вопрос о возможности изменения минерального гомеостаза организма человека и животных соответственно химическому составу питьевой воды. Возможны ли, в частности, изменения в содержании тех элементов, которые имеют отношение к регуляции АД и развитию АГ? Такая постановка вопроса необходима, ибо вода – не единственный источник формирования минерального состава организма. Гораздо больше минеральных веществ в организм человека и животных поступает с продуктами питания, а пищевая соль служит главным источником натрия [11, 15]. Для получения ответа на этот вопрос проводилось исследование содержания натрия, калия, кальция и магния в плазме и в эритроцитах у здоровых молодых людей 18-35 лет в упомянутых регионах, полярных по распространенности АГ. Возраст обследованных лиц был ограничен 18-35 годами, чтобы исключить влияние возрастного фактора. В регионе Прикаспийской низменности был обследован 31 человек в Ногайском районе, 36 – в Кизляре, в высокогорном регионе – 19 человек.

Содержание натрия в плазме крови и в эритроцитах у жителей Кулинского района значительно ниже, чем в Ногайском районе (табл. 2). Ионы натрия обладают прессорным эффектом и поэтому кажется вполне естественным, что в регионе с низкой заболеваемостью АГ наблюдается низкое содержание этого элемента в крови.

В отношении калия, который способен тормозить развитие АГ [2, 10], полученные данные менее де-

монстративны. Его содержание в плазме крови в высокогорном регионе также ниже, чем в плоскостной зоне. Внутриклеточное содержание калия было одинаковым в обоих регионах. Коэффициент К/Na хотя и незначительно был выше у жителей высокогорья. Коэффициент К/Na плазмы у населения высокогорного региона был равен 0,028, у населения Прикаспийской низменности в Ногайском районе – 0,026. Коэффициент К/Na эритроцитов равнялся соответственно 3,54 и 3,19.

Содержание кальция в плазме крови в зоне малой распространенности АГ в Высокогорном Дагестане равнялось $2,80 \pm 0,06$ ммоль/л, на Прикаспийской низменности в Ногайском районе – $2,06 \pm 0,05$ ммоль/л (различие статистически значимо, $p < 0,001$). Таким образом, в зоне малой распространенности АГ содержание кальция в плазме крови было выше. Содержание магния в плазме крови в Высокогорном Дагестане равнялось $0,78 \pm 0,05$ ммоль/л, на Прикаспийской низменности в Ногайском районе – $0,80 \pm 0,05$ ммоль/л (различие статистически незначимо, $p > 0,05$). Причина низкого содержания кальция у населения Ногайского района не ясна. В этом районе население при одинаковом потреблении воды получают больше кальция и магния (табл. 1). Может быть, причина в разном минеральном составе пищевых продуктов?

Пища населения, даже сельского, не ограничивается продуктами местного происхождения. Люди пользуются продуктами питания, привезенными из других регионов, из других геохимических областей. Минеральный состав таких продуктов может существенно отличаться от состава продуктов местного происхождения. Уровень электролитов крови у человека может отражать минеральный состав продуктов как местного происхождения, так и привозных из других регионов. Животные питаются кормами местного происхождения. Следует полагать, что уровень электролитов крови у животных будет точнее отражать минеральный состав местной флоры и пить-

Таблица 2

Электролиты крови у людей в регионах, полярных по распространенности АГ (ммоль/л)

Показатели	Кулинский район	Ногайский район
Число обследованных	n=19	n=30
Натрий плазмы	$134,23 \pm 1,59$	$159,71 \pm 1,12^{***}$
Натрий эритроцитов	$20,82 \pm 0,61$	$23,32 \pm 0,80^{**}$
Калий плазмы	$3,89 \pm 0,06$	$4,29 \pm 0,05^{***}$
Калий эритроцитов	$73,76 \pm 0,82$	$73,55 \pm 0,111$
Кальций плазмы	$2,80 \pm 0,06$	$2,06 \pm 0,05^{***}$
Магний плазмы	$0,83 \pm 0,04$	$0,81 \pm 0,06$

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

Таблица 3

Электролиты крови у коров в зонах, полярных по распространенности АГ (ммоль/л)

Показатели	Кулинский район	Ногайский район
Число обследованных	20	30
Натрий плазмы	$143,35 \pm 1,90$	$159,40 \pm 2,41^{***}$
Натрий эритроцитов	$78,19 \pm 1,13$	$68,92 \pm 1,43^{***}$
Калий плазмы	$4,64 \pm 0,09$	$4,23 \pm 0,06^{**}$
Калий эритроцитов	$12,39 \pm 0,36$	$12,87 \pm 0,04$
Кальций плазмы	$3,14 \pm 0,06$	$1,98 \pm 0,05^{***}$
Магний плазмы	$1,26 \pm 0,07$	$0,99 \pm 0,05^{**}$

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

евой воды (табл. 3), поэтому данные о содержании основных электролитов в крови у людей были дополнены их исследованием в крови у животных. Кровь для исследования, как и у людей, бралась рано утром перед выгоном животных на пастбища. В высокогорном регионе обследованы 20 коров (к-з Хосрехский), на Прикаспийской низменности в Ногайском 30 (с-з Терекли-Мектебский).

Содержание натрия в плазме крови у коров в высокогорном регионе оказалось значительно ниже, чем на Прикаспийской низменности. Содержание же натрия в эритроцитах, наоборот, оказалось значимо выше в высокогорном регионе – $78,19 \pm 3,54$ ммоль/л против $68,92 \pm 1,43$ ммоль/л на Прикаспийской низменности в Ногайском районе ($p < 0,001$).

Содержание калия в плазме крови также оказалось выше у коров высокогорной зоны. В отношении содержания калия в эритроцитах различия оказались статистически незначимыми. Однако коэффициент K/Na в плазме и в эритроцитах оказался выше в высокогорном регионе. Здесь он равнялся 0,032, а на Прикаспийской низменности в Ногайском районе – 0,026.

В содержании кальция и магния в плазме крови различия у коров в регионах, полярных по распространению АГ, оказались более демонстративными, чем у людей. Содержание кальция в плазме крови у коров в высокогорном регионе было равно $3,14 \pm 0,06$ ммоль/л, на Прикаспийской низменности в Ногайском районе – $1,97 \pm 0,05$ ммоль/л (различие статистически значимо, $p < 0,001$). Содержание магния в плазме крови соответственно равнялось $1,25 \pm 0,06$ ммоль/л и $0,98 \pm 0,05$ ммоль/л ($p < 0,001$). Эти данные убеждают, что минеральный состав питьевых вод и местной флоры отражаются на содержании биологически активных элементов в организме. Они показывают также, что соотношение катионов в воде имеет более существенное влияние на их концентрацию в крови, чем абсолютное содержание в питьевых водах. Концентрация кальция и магния в крови у людей и животных в высокогорном регионе была выше, несмотря на то, что их абсолютное содержание в водах этого региона была ниже (табл. 1). Определенную значимость, вероятно, имеют конкурентные взаимодействия натрия и других катионов [17, 20, 23]. Избыточное поступление натрия в организм сопровождается вытеснением калия, кальция и магния из клетки их экскрецией с мочой.

Учитывая, что натрий обладает прессорным эффектом [2, 4, 6, 20, 21], наблюдаемые различия в уровнях АД и распространенности АГ в двух обследованных регионах можно связывать с содержанием этого элемента в питьевой воде. Более низкое содержание калия, кальция и магния в крови у жителей Прикаспийской низменности также может способствовать повышению АД, его возрастному повышению и развитию АГ.

ВЫВОДЫ

1. Химический состав питьевых вод отражается на содержании биологически активных элементов в организме человека и животных.
2. Химический состав питьевых вод и содержание основных катионов в крови у жителей Прикаспийской низменности благоприятствуют развитию АГ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Атаев Б.А., Атаев З.В., Гаджиев Б.С. и др. Физическая география Дагестана: Учебное пособие / ДГПУ. – М.: «Школа», 1996. – 381 с.
2. Бранчевский Л.Л., Гришина Т.Р. Влияние ионного состава пищи на развитие гипертонии. // Вопросы питания. – 1988. – № 4. – С. 11-16.
3. Бубнова М.Г. современные рекомендации по профилактике и лечению артериальной гипертонии. // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. – 2006. – Т. 9. – № 2. – С. 3-11.
4. Борьба с артериальной гипертонией. Доклад комитета экспертов ВОЗ. – М., – 1997.
5. Дульский В.А. Гигиеническая оценка влияния состава питьевой воды на распространенность артериальной гипертонии: Автореферат дисс...канд. мед. наук. – Иркутск, 1994. – 17с.
6. Мартынов А.И., Остроумова О.Д., Мамаев В.И. и др. Роль магния в патогенезе и лечении артериальной гипертонии // Тер. архив. – 1999. – Т. 71. – № 12. – С. 67-69.
7. Меерсон Ф.З., Барбараш Н.А., Двуреченская Г.Я. и др. Натрийуретический и антигипертензивный эффекты острой гипоксии у животных со спонтанной наследственной гипертонией // Бюлл. эксперим. биологии и медицины. – 1980. – Т. 90. – № 8. – С. 142-144.
8. Миррахимов М.М. Лечение внутренних болезней горным климатом. – Л.: Медицина, 1977.
9. Ресурсы поверхностных вод СССР. Том 9. Закавказье и Дагестан. Вып. 3. – Л., 1986. – 300 с.
10. Самсонов М.А., Медведева И.В., Покровская Г.Р., Матаев С.И. Питание в патогенезе, лечении и профилактике гипертонической болезни. – Екатеринбург, Сред.-Урал. кн. изд-во, – 1995.
11. Стокс И.Ю. Экологические факторы риска артериальной гипертонии. – Томск, 1997.
12. Хаджиева Г.Б. Солевые и водные нагрузки у здоровых и больных гипертонической болезнью жителей высокогорья. // Здравоохранение Таджикистана. – 1991. – № 5. – С. 86-88.
13. Чурина С.К., Рыжов Д.В., Клюева Н.З. и др. К патогенезу артериальной гипертонии при дефиците кальция в питьевой воде (экспериментальное исследование) // Артериальная гипертония. – 1995. – Т. 1. – № 1. – С. 25-30.
14. Alderman M.H. salt, blood pressure and human health. Hypertension. – 2000. – Vol. 36. – P. 890-897.
15. Chobanian A.V., Bacris G.L., Black H.P. et al. Seventh report of the joint national committee on prevention? Detected, evaluation and treatment of high blood pressure. Hypertension 2003. – Vol. 42. – P. 1206-1254.
16. Hajjar I.M., Grim C.E., Kotchen N.A. Dietary calcium lowers the age-related rise in blood pressure in the United States: the NHANES III survey. J Clin Hypertens. – 2000. – Vol. 5. – P. 122-126.
17. Iwamoto T., Kita S. Hypertension, Na^+/Ca^{2+} exchange and Na^+ , K^+ -ATPase. Kidney Int. – 2006. – Vol. 69. – P. 2148-2154.

18. Kaplan N.M. Evidence in favor of moderate dietary sodium reduction – cohort study// Am. J. Hypertens. – 2000. – Vol. 13. – P. 8-13.
19. Manunta P. and Giuseppe B. Low salt diet and diuretic effect on blood pressure and organ damage. – J Am soc Nephrol. – 2004. – vol. 15. – P. 543-546.
20. Meneton O., Jerunemaitre H., Wardner H.E. and Macgregor G.A. Links between dietary salt intake, renal handling, blood pressure and cardiovascular diseases. *Physiol. Rev.* – 2005. – Vol. 85. – P. 679-715.
21. Resnick L.M. The role of dietary calcium in hypertension. A hierarchical overview// Am. J. Hypertens. – 1999. – Vol. 12. – P. 99-112.
22. Rose G.A., Blackburn H.G., Gillum R.F., Prineas R.J. Эпидемиологические методы изучения сердечно-сосудистых заболеваний. Издание второе. ВОЗ. – Женева. 1984.
23. Tasic N., Nesovic M., Djuric D., Kanjuh V. Changes in calcium levels in blood and urine during various regimens of table salt intake in patients with essential arterial hypertension // *Srp Arh celok Lek.* – 2002. – Vol. 130. – P. 7-12.

БУФЕРНАЯ АКТИВНОСТЬ ЛЕГКИХ, ИХ ВЛИЯНИЕ НА КИСЛОТНО-ОСНОВНОЕ СОСТОЯНИЕ И ЭЛЕКТРОЛИТЫ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ТЕРМИНАЛЬНОЙ СТАДИЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК, ОСЛОЖНЕННОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

ШОКИРОВ Т.М., МУРАДОВ А.А.

ГОУ ИПОвСЗ РТ

ГУ «Городской научный центр реанимации и детоксикации» УЗ г. Душанбе

Цель исследования. Изучить буферную активность легких по регуляции кислотно-основного состояния (КОС) и водно-электролитного обмена у больных с терминальной стадией хронической болезни почек (ТсХБП), осложненной хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

Материал и методы. Проведен проспективный анализ 100 больных ТсХБП, у которых течение основной патологии осложнилось ХСН. При поступлении больных в клинику стадии ХБП классифицировали согласно NKF-K/DOQI (2003), ХСН – по критериям Европейского общества кардиологов (ЕОК, 2012).

Из 100 больных с ТсХБП, осложненной ХСН, были сформированы 3 основные группы, которые сравнивались с контрольной группой из 30 практически здоровых-добровольцев. По венозно-артериальной разнице (В-А) изучено функциональное состояние буферной активности легких (БАЛ). Проводился анализ показателей КОС и электролитов притекающей к легким смешанной венозной (СВК) и оттекающей от них артериальной крови (АК).

Результаты. У больных с ТсХБП, осложненной ХСН, отмечаются выраженные сдвиги КОС и электролитного баланса, поэтому им требуется целенаправленная коррекция всех звеньев буферной системы организма.

Заключение. У больных с ТсХБП, осложненной ХСН, в основе патогенеза развития и утяжеления состояния лежат нарушения метаболических и респираторных функций легких, которые имеют стадийность нарушения, взаимозависимость и взаимоотягощение.

Ключевые слова: буферная активность легких, кислотно-основное состояние, электролиты крови, терминальной стадией хронической болезни почек, сердечной недостаточностью

BUFFER ACTIVITY OF LUNGS, THEIR INFLUENCE ON ACID-BASE STATE AND BLOOD ELECTROLYTES IN PATIENTS WITH TERMINAL STAGE OF CHRONIC KIDNEY DISEASE COMPLICATED BY HEART FAILURE

SHOKIROV T.M., MURADOV A.A.

State Education Establishment “Institute of Postgraduate Education in Health Sphere of the Republic of Tajikistan”

SI “City Scientific Center of Reanimation and Detoxification», Dushanbe

Aim. To study the buffer activity of lungs for the regulation of acid-base state and water-electrolyte metabolism in patients with terminal stage of chronic kidney disease (TSoCKD) complicated by chronic heart failure (CHF).

Material and Methods. A prospective analysis of 100 patients with terminal stage of chronic kidney disease in whom the course of the main pathology was complicated by chronic heart failure. When patients were admitted to the clinic stages of chronic kidney disease was classified according to NKF-K/DOQI (2003), Chronic Heart Failure -according to the criteria of the European society of cardiology (ESC, 2012).

Of 100 patients with terminal stage of chronic kidney disease complicated by chronic kidney disease, 3 main groups were formed, which were compared with a control group of 30 healthy volunteers. According to the venous-arterial difference, the functional state of buffer activity of lungs. The analysis of indicators of acid-base state and electrolytes flowing to the lungs of mixed venous and flowing from them arterial blood.

Results. Patients with terminal stage of chronic kidney disease complicated by chronic kidney disease have marked shifts in acid-base state and electrolyte balance, so they need targeted correction of all parts of the body’s buffer system.

Conclusion. In patients with terminal stage of chronic kidney disease complicated by chronic kidney disease, the pathogenesis of development and aggravation of the condition is based on violations of metabolic and respiratory functions of the lungs, which have stage-by-stage violations, interdependence and mutual aggravation.

Key words: buffer activity of lungs, acid-base state, blood electrolytes, terminal stage of chronic kidney disease, heart failure

Актуальность

Терминальная стадия (Тс) хронической болезни почек (ХБП), осложненная хронической сердечной недостаточностью (ХСН), является актуальной проблемой современной медицины. Несмотря на разработку и внедрение общепринятых рекомендаций и протоколов по лечению ХБП и ХСН [2], остается много нерешенных задач как в патогенезе сочетанной патологии, так и при диагностике, профилактике, лечении в связи с наличием многофакторности, стадийности, взаимоотношающихся, взаимоисключающих медикаментозных и других моментов.

Исследования, проведенные в последние годы в клинической практике, выявили патогенетические механизмы во взаимосвязи дисфункции почек, респираторных и метаболических функций легких (МФЛ), а также развитии сердечных осложнений, приводящих к нарушениям макро- и микроциркуляции, общей и регионарной гемодинамики, глубокому сдвигам гомеостаза и метаболизма, гипоксии смешанного генеза, кислотно-основного состояния (КОС) и др. [1, 3, 4, 5].

Альвеоло-капиллярная мембрана, интерстициальное пространство легких получили свое признание как активная метаболическая ткань, а также современными исследованиями доказана их буферная активность (БАЛ) и патологическая заинтересованность в обмене электролитов. Поэтому изучение функций легких и их непосредственного влияния на КОС и электролиты поможет определить новые звенья в патогенезе развития легочной недостаточности у больных ТсХБП, осложненной ХСН [1, 5].

Цель исследования

Изучить буферную активность легких по регуляции КОС и водно-электролитного обмена у больных с ТсХБП, осложненной ХСН.

Материал и методы исследования

Проведен проспективный анализ 100 больных ТсХБП, у которых течение основной патологии осложнилось ХСН, находившихся на лечении в ГУ «Городской научный центр реанимации и детоксикации» г. Душанбе, отделении нефрологии ГКБ №2 и кардиологии ЦРБ г. Вахдата за период с 2012 по 2018 годы.

При поступлении больных в клинику стадии ХБП классифицировали согласно NKF-K/DOQI (2003), ХСН – по критериям Европейского общества кардиологов (ЕОК, 2012).

Исследования больных с ТсХБП, осложненной ХСН, проведены согласно информированному согласию пациента или его законного представителя, а также с разрешения этического комитета при АМН МЗиСЗН РТ.

Из 100 пациентов мужчины составляли 60 (60,0%), женщины – 40 (40,0%). Преобладали пациенты среднего и пожилого возрастов; мужчины, в основном, в возрасте 38 – 68 лет (64,5%), женщины, в основном, в возрасте 48-67 лет (35,5%). Заболеваемость увеличивалась с возрастом, достигая максимума в 40-77 лет. Жители городской местности составили 48,0%, сельской – 52,0%, т.е. особой статистически значимой разницы по распространению заболевания по месту жительства не выявлено.

Изучение причин, приведших к развитию ТсХБП у наблюдаемых нами больных, выявило преобладание гломерулонефрита – 31,0%, пиелонефрит имелся у 17,0%, диабетическая нефропатия – у 12,0%, артериальная гипертензия – у 18,0%, мочекаменная болезнь – у 7,0%, поликистоз почек – у 4,0%, амилоидоз – у 2,0%, коллагенозы – у 6,0% и другие причины – 3,0%.

У всех исследуемых больных с ТсХБП клубочковая фильтрация (КФ) составляла менее 15 мл/мин. При этом по критериям Европейских рекомендаций (2012): у 19 (19,0%) больных ТсХБП фракция выброса (ФВ) составляла 50% и более; у 54 (54,0%) – 40% - 49%; соответственно у 27 (27%) пациентов – менее 40%.

Из 100 больных с ТсХБП, осложненной ХСН, были сформированы 3 основные группы: 1 группа – 19 больных, 2 группа – 54 больных и 3 группа 27 больных, которые сравнивались с контрольной группой из 30 практически здоровых добровольцев.

Анализ сердечных осложнений у больных ТсХБП показал, что более чем у 65,0% больных имелись признаки 2-3 нарушений сердца и фактически разной степени выраженности ХСН, что значительно усугубляло тяжесть течения и прогноз.

При поступлении больных в клинику нами проводилось полное общеклиническое обследование, включающее сбор жалоб, анамнеза жизни и заболевания с акцентом на стадийности ХБП, осложнениях, развившихся в период заболевания и, особенно, на признаках ХСН, изучали полученное ранее лечение и др. Особый дифференцированный подход был проведен по лабораторным и инструментальным исследованиям.

При сборе жалоб и анамнеза уточняли информацию: возможное наличие предрасполагающих причин, приведших к развитию ХБП и ХСН; заболеваний, приводящих к дисфункции почек и миокарда; эффективность предшествующей терапии почечной и сердечной дисфункции; образ жизни пациента, соблюдение диеты и, в том числе, злоупотребление алкоголем; пси-

хосоциальные факторы, способные повлиять на качество и адекватность лечения и др.

Проводилось физикальное обследование в виде осмотра, пальпации, аускультации для выявления специфических признаков ТсХБП и ХСН.

В обязательном порядке производились рентгенография легких, УЗИ органов брюшной полости, малого таза.

Исходя из цели и задач нашей работы, по вено-артериальной разнице (В-А) изучено функциональное состояние буферной активности легких (БАЛ) у больных ТсХБП, осложненной ХСН. Проводился анализ показателей КОС и электролитов притекающей к легким смешанной венозной (СВК) и оттекающей от них артериальной крови (АК). Забор СВК и АК производился одновременно из заранее установленных катетеров в правый желудочек сердца и лучевую артерию, по общепринятым методикам.

КОС определяли микрометодом Аструпа на аппарате рН/BloodGas/Electrolytes 1650 фирмы Dreger. Содержание калия, натрия и

кальция в плазме изучалось общепринятым методом ионометрии на аппарате фирмы Фрезениус.

Полученные результаты обработаны при помощи ПК с использованием прикладного пакета «Statistica 6.0» (StatSoftInc., USA). Для абсолютных величин вычисляли среднее значения и ошибку среднего ($M \pm m$), значения разностной, вариационной статистикой по Стьюденту. Различия считались достоверными, если вероятность возможной ошибки (p), определенная по таблице была меньше 0,05.

Результаты и их обсуждение

В связи с тем, что у больных с ТсХБП, осложненной ХСН, фактически нарушены все механизмы регуляции буферных систем (почки, которые выводят 40-60 ммоль ионов нелетучих кислот и др.) и респираторная система (углекислый газ 230 мл CO_2 /мин), кровь (составляющая 1/5 общей емкости из них – бикарбонатная – 53%, гемоглобиновая – 35%, протеиновая – 7%, фосфатная – 5%), то, соответственно, это приводит к выраженным сдвигам КОС и электролитного баланса.

Функциональное состояние БАЛ у больных ТсХБП, осложненной ХСН

Показатели		Na ⁺ , ммоль/л	K ⁺ , ммоль/л	Ca ²⁺ , ммоль/л	pH	HCO ₃ ⁻ , ммоль/л	BE, ммоль/л	StO ₂ , %	pCO ₂ , мм.рт.ст.	pO ₂ , мм.рт.ст.
1 группа n=19	СВК	154,7±1,8	5,4±0,18	1,85±0,13	7,29±0,04	17,5±0,6	-4,2±0,6	93,4±1,2	46,2±1,1	74,1±2,1
	ОАК	151,3±1,6	5,7±0,21	1,80±0,15	7,40±0,03	19,1±0,5	-2,8±0,5	95,4±1,3	42,4±1,0	84,3±1,4
	В-А%	-2,2 p>0,05	+5,5 p>0,05	-2,7 p>0,05	+1,5 p<0,05	+9,1 p<0,05	-66,7 p>0,05	+2,1 p>0,05	-8,2 p<0,05	+13,7 p<0,001
2 группа n=54	СВК	160,4±1,9	5,7±0,18	1,78±0,15	7,22±0,03	15,1±0,7	-4,6±0,4	92,6±1,1	50,6±2,1	69,5±2,5
	ОАК	153,9±1,5	6,0±0,17	1,70±0,17	7,30±0,04	17,6±0,5	-3,5±0,3	94,3±1,2	46,4±2,3	79,4±3,7
	В-А%	-4,0 p<0,01	+5,2 p>0,05	-4,4 p>0,05	+1,1 p>0,05	+16,5 p>0,01	-23,9 p>0,05	+1,8 p>0,05	-8,3 p>0,05	+14,2 p<0,05
3 группа n=27	СВК	164,6±2,3	6,2±0,15	1,60±0,17	7,20±0,02	10,1±0,3	-10,3±1,1	90,3±1,3	52,6±2,2	66,2±2,1
	ОАК	152,1±1,8	6,8±0,19	1,53±0,14	7,29±0,02	8,70±0,4	-11,2±1,2	93,2±1,4	50,5±3,5	79,8±4,3
	В-А%	-7,5 p<0,001	+9,6 p<0,05	-4,3 p>0,05	+1,2 p<0,01	-13,9 p<0,01	+8,7 p>0,05	+3,2 p>0,05	-3,9 p>0,05	+20,5 p<0,01
Контр. групп	СВК	140,0±1,6	4,0±0,10	2,3±0,05	7,36±0,02	23,3±0,5	-0,6±0,04	96,8±1,4	45,5±1,2	90,6±0,8
	ОАК	139,0±1,7	4,1±0,08	2,3±0,08	7,41±0,02	25,2±0,5	-0,7±0,05	97,0±1,3	40,4±1,1	99,6±1,2
	В-А%	-0,7 p>0,05	+0,5 p>0,05	+0 p>0,05	+0,7 p>0,05	+8,1 p<0,01	+16,7 p>0,05	+0,2 p>0,05	-11,2 p<0,01	+9,9 p<0,001

Примечание: В-А разница (СВК - ОАК) * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001

Так как легкие являются буферным органом по регуляции КОС и водно-электролитного обмена, то исследование функционального состояния БАЛ и их влияния на притекающую и оттекающую кровь у больных с ТсХБП, осложненной ХСН, – весьма актуальная задача, потому как для её решения требуется целенаправленная коррекция всех звеньев буферной системы организма.

Исследование концентрации Na^+ плазмы показало наличие плазменной гипернатриемии, по сравнению с показателями контрольной группы, прогрессирующей от 1 к 3 группе больных с ТсХБП, осложненной ХСН (табл.). При этом анализ А-В разницы по Na^+ плазмы показал уменьшение концентрации: в 1 группе тенденция его снижения на 2,2%, во 2 группе статистически достоверное на 4,0% ($p < 0,01$) и в 3 группе – на 7,5% ($p < 0,001$) соответственно. Т.е. СВК, проходя через легкие, теряет натрий из плазмы, а также мочевины за счет их ретенции легкими, усиливающейся от 1 к 3 группе, что приводит к прогрессирующему нарастанию интерстициального отека в легких за счет повышения осмотического давления в интестииции у этих больных.

Снижение концентрации натрия, мочевины плазмы в артериальной крови и выявление процессов их ретенции легкими может использоваться как критерий и предиктор развития интерстициального и альвеолярного отека легких у больных с ТсХБП, осложненной ХСН..

ЛИТЕРАТУРА

1. Гулов М.К., Рафиев Х.К., Абдуллоев С.М. Эпидемиология, факторы риска и диагностика хронической почечной недостаточности // Вестник Авиценны. - 2018. - Т. 20, № 2-3. - С. 190-197.
2. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) // Сердечная недостаточность. - 2013. - № 14(7). - С 379-472
3. Моисеев В.С., Мухин Н.А., Смирнов А.В. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардионепропротекции // Российский кардиологический журнал. - 2014. - № 112(8). - С. 7-37
4. Мурадов А.М., Икромов Т.Ш., Мурадов А.А. Параллели синдрома нарушения нереспираторных функций легких и синдрома острого легочного повреждения

Несмотря на активное участие метаболических функций и БАЛ на коррекцию метаболического ацидоза у больных с ТсХБП, осложненной ХСН, повышение буферной емкости в АК, по сравнению с СВК, эти показатели остаются ниже, чем в контрольной группе, что требует прицельной коррекции не только этой функции легких, но у других механизмов, корригирующих КОС.

Проведенный анализ показателей газов крови (StO_2 , paO_2 , paCO_2) в СВК и АК показал, что во всех группах исследуемых больных выявляются процессы, связанные с гипоксией и гиперкапнией, прогрессирующие от 1 к 3 группе.

Заключение

Легкие являются одним из центральных органов, регулирующих не только газообмен в организме, но и непосредственно гомеостаз (токсичность, гемостаз, реологию, КОС, электролиты, биологически активные вещества и др.) через механизмы метаболической системы.

У больных с ТсХБП, осложненной ХСН, в основе патогенеза развития и утяжеления патологии лежат нарушения метаболических и респираторных функций легких, которые имеют стадийность нарушения, взаимозависимость и взаимоотягощающие механизмы.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

REFERENCES

1. Gulov M.K., Rafiev Kh.K., Abdulloev S.M. Epidemiologija, faktory riska i diagnostika hronicheskoy pochechnoj nedostatocnosti [Epidemiology, risk factors and diagnosis of chronic renal failure]. *Vestnik Avicenny – Avicenna Bulletin*, 2018; 20(2-3):190-197.
2. Mareev V. Yu., Ageev F. T., Arutyunov G. P. Natsionalnye rekomendatsii OSSN, RKO i RNMOТ po diagnostike i lecheniyu KHSN (chetvertyj peresmotr) [National Recommendations of the Society of Heart Failure, Russian Cardiological Society and Russian Scientific Medical Society of Therapists for the diagnosis and treatment of heart failure (fourth revision)]. *Serdechnaya nedostatochnost – Heart Failure*, 2013; 14 (7): 379-472.
3. Moiseev V. S., Mukhin N. A., Smirnov A. V. Serdechno-sosudistyj risk i khronicheskaya bolezнь почек: strategii kardionefroproteksii [Cardiovascular risk and chronic kidney disease: strategies for cardioprotection]. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal – Russian Journal of Cardiology*, 2014; 112(8): 7-37.
4. Muradov A. M., Ikromov T. Sh., Muradov A. A. Paralleli sindroma narusheniya nerеспираторных функций легких и синдрома острого легочного повреждения

в зависимости от клинических, инструментальных и лабораторных стадий проявлений // *Здравоохранение Таджикистана*.- 2016.- №3.- С. 48-59

5. Мурадов А.М., Шумилина О.В., Мурадов А.А., Хамрокулов А.А. Сравнительный анализ функций легких по регуляции электролитов у больных с различной патологией при критических состояниях // *Вестник последиplomного образования в сфере здравоохранения*. 2015. №3. С. 30-36

6. Резник Е.В., Гендлин Г.Е., Гушчина В.М. Хроническая болезнь почек у больных с хронической сердечной недостаточностью (Обзор литературы) // *Нефрология и диализ*.- 2010.- № 12(1).- С. 13-24

7. Хроническая болезнь почек. Клинические рекомендации. Москва – Казань – Ростов-на-Дону, 2014. – 26 с.

8. Шокиров Ю.А., Чулкина Е.О. Этиологические основы хронической болезни почек в Курган-Тюбинском регионе Республики Таджикистан // *Вестник Академии медицинских наук Таджикистана*. - 2017. - № 3 (23). - С. 113-117.

9. Al-Naher A., Pirmohamed M., Wright D. et al. Renal function monitoring in heart failure -what is the optimal frequency? A narrative review. // *British J. of clinical pharmacology*.- 2018.- Vol. 84(1).- P. 5-17

10. Konstantinidis I., Nadkarni G.N., Yacoub R. et al. Representation of patients with kidney disease in trials of cardiovascular interventions: an updated systematic review // *JAMA Intern Med*.- 2016.- Vol. 176.- P. 121-124.

11. Waldum-Grevbo B. What Physicians Need to Know About Renal Function in Outpatients with Heart Failure // *Cardiology*.- 2015.- Vol.131.- P.130-138.

v zavisimosti ot klinicheskikh, instrumentalnykh i laboratornykh stadiy proyavleniy [Parallels of syndrome of violation of non-respiratory functions of lungs and syndrome of acute pulmonary injury depending on clinical, instrumental and laboratory stages of manifestations]. *Zdravookhranenie Tadjikistana – Health care of Tajikistan*, 2016; 3: 48-59.

5. Muradov A. M., Shumilina O. V., Muradov A. A., Khamrokulov A. A. Sravnitelnyy analiz funktsiy legkikh po regulyatsii elektrolitov u bolnykh s razlichnoy patologiei pri kriticheskikh sostoyaniyakh [Comparative analysis of lung functions by regulation of electrolytes in patients with various pathologies in critical conditions]. *Vestnik Poslediplomnogo Obrazovaniya v Sfere Zdravookhraneniya – Herald of Postgraduated Education in Health Sphere*, 2015; 3: 30-36.

6. Reznik E. V., Gendlin G. E., Gushchina V. M. Khronicheskaya bolezn pochek u bolnykh s khronicheskoy serdechnoy nedostatochnostyu (Obzor literatury) [Chronic kidney disease in patients with chronic heart failure (literature review)]. *Nefrologiya i Dializ – Nephrology and Dialysis*, 2010; 12 (1): 13-24.

7. *Khronicheskaya bolezn pochek. Klinicheskie rekomendatsii* [Chronic kidney disease. Clinical recommendations]. Moscow - Kazan - Rostov-na-Donu Publ., 2014; 26.

8. Shokirov Yu.A., Chuklina E.O. Etiologicheskie osnovy hronicheskoy bolezn pochek v Kurgan-tjubinskom regione Respubliki Tadjikistan [Etiological bases of chronic kidney disease in the Kurgan-tyube region of the Republic of Tajikistan]. *Vestnik Akademii medicinskih nauk Tadjikistana – Bulletin of the Academy of Medical sciences of Tajikistan*. 2017; 3(23):113-117.

9. Al-Naher A., Pirmohamed M., Wright D., Renal function monitoring in heart failure -what is the optimal frequency? A narrative review. *British J. of clinical pharmacology*., 2018; 84 (1): 5-17.

10. Konstantinidis I., Nadkarni G. N., Yacoub R., Representation of patients with kidney disease in trials of cardiovascular interventions: an updated systematic review. *JAMA Intern Med*., 2016; 176: 121-124.

11. Waldum-Grevbo B. What Physicians Need to Know About Renal Function in Outpatients with Heart Failure. *Cardiology*, 2015; 131: 130-138.

Сведения об авторах:

Шокиров Тоджиддин – соискатель ГУ ГНЦРиД, зав. отделением кардиологии ЦГБ г. Вахдат; тел.: (+992) 915273624; e-mail: tochiddin.shokirov@mail.ru

Мурадов Амиршер Алишеревич – зам. директора по науке ГУ «Городской научный центр реанимации и детоксикации»; тел.: +992900003456; e-mail: amirsher_muradov@mail.ru

Information about authors:

Shokirov Todzhiddin – Applicant at the State Establishment «Scientific Center of Reanimation and Detoxification», Head of the Department of Cardiology of the City Clinical Hospital Vahdat city;tel.: (+992) 915273624; e-mail: tochiddin.shokirov@mail.ru

Muradov Amirsher Alisherovich – Deputy Director for Science of the State Establishment «Scientific Center of Reanimation and Detoxification», tel.: +992900003456; e-mail: amirsher_muradov@mail.ru

Е.В. Ивахненко*Городская инфекционная больница, отделение интенсивной терапии,
Севастополь, Россия

ДИНАМИКА ЭЛЕКТРОЛИТОВ ПЛАЗМЫ КРОВИ И МОЧИ НА ЭТАПАХ НАБЛЮДЕНИЙ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ТИПАХ ИНФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ИНФЕКЦИОННО-ТОКСИЧЕСКИМ ШОКОМ

E.V. Ivakhnenko*

City Infectious Diseases Hospital, Intensive Care Unit, Sevastopol, Russia

BLOOD AND URINE ELECTROLYTES DYNAMIC PATTERN OBSERVED AT DIFFERENT MONITORING STAGES IN PATIENTS SUFFERING FROM TOXIC SHOCK SYNDROME AND UNDERGOING VARIOUS TYPES OF INFUSION THERAPY

Резюме

Актуальным вопросом на сегодня является необходимость в изучении особенности влияния инфузионной терапии на показатели электролитного состава крови, что позволит получить необходимые ответы, и воплотить в практику наиболее эффективные на данный момент типы инфузионной терапии у пациентов с тяжелыми расстройствами гемодинамики, сопровождающимися ИТШ. В работе проанализированы и обобщены результаты обследования и лечения 111 пациентов с различными формами тяжелой инфекционной патологии, которая была осложнена развитием инфекционно-токсического шока. В результате проведенного исследования определено, что инфузионная терапия с использованием комбинации гипертонических и коллоидных растворов достоверно способствует быстрому восстановлению электролитного состава и корректирует ацидоз. Учитывая эти данные, комбинацию 10% раствора хлорида натрия с 6% коллоидным раствором можно считать приоритетным типом раствора для стартовой инфузионной терапии у пациентов с ИТШ.

Ключевые слова: *инфекционно-токсический шок, инфузионная терапия, электролитный состав крови*

Для цитирования: Ивахненко Е.В. ДИНАМИКА ЭЛЕКТРОЛИТОВ ПЛАЗМЫ КРОВИ И МОЧИ НА ЭТАПАХ НАБЛЮДЕНИЙ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ТИПАХ ИНФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ИНФЕКЦИОННО-ТОКСИЧЕСКИМ ШОКОМ. Архивъ внутренней медицины. 2018; 8(4): 300-303. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-4-300-303

Abstract

The need to study how the infusion therapy affects the electrolyte composition of blood is a topical issue nowadays. Such a study will provide the necessary answers and help us to introduce the most effective infusion therapy strategies for patients suffering from severe hemodynamic disorders accompanying toxic shock syndrome (TSS). The study analyzes and summarizes the examination and treatment results of 111 patients suffering from various forms of severe infectious disease complicated by TSS. As a result of the study, it was determined that infusion therapy using a combination of hypertensive and colloidal solutions significantly contributes to the rapid restoration of electrolyte composition and compensates for acidosis. Given these data, a combination of 10% sodium chloride solution with 6% colloidal solution can be considered a preferable solution for initial infusion therapy in patients suffering from TSS.

Key words: *toxic shock syndrome, infusion therapy, electrolyte composition of blood*

For citation: Ivakhnenko E.V. BLOOD AND URINE ELECTROLYTES DYNAMIC PATTERN OBSERVED AT DIFFERENT MONITORING STAGES IN PATIENTS SUFFERING FROM TOXIC SHOCK SYNDROME AND UNDERGOING VARIOUS TYPES OF INFUSION THERAPY. The Russian Archives of Internal Medicine. 2018; 8(4): 300-303. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-4-300-303

DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-4-300-303

ИТШ — инфекционно–токсический шок

Актуальность

Капиллярная органная перфузия определяется тремя факторами: уровнем давления изгнания, просветом артериол и реологическими свойствами крови [7]. В случае восстановления перфузии тканей после длительной ишемии и гипотензии возникают три реперфузионных парадокса — кальциевый, кислородный и осмоляльный — характеризующиеся резким ростом потребления постишемическими тканями ионов кальция, кислорода и значительным повышением внутриклеточной осмоляльности [6].

Главными целями инфузионной терапии шока должно быть: достижение нормоволемии и гемодинамической стабилизации, коррекция кислотно-щелочного равновесия, компенсация потерь жидкости из интерстициального и внутриклеточного секторов, поддержание адекватного градиента между коллоидно-осмотическим давлением плазмы и давлением заклинивания легочных капилляров, улучшение микрососудистого кровотока, предотвращение активации каскадных механизмов и гиперкоагуляция, нормализация доставки кислорода тканям и, таким образом, поддержка клеточного метаболизма и функции органов, предотвращение реперфузионного повреждения органов [4].

Актуальным вопросом на сегодня является необходимость в изучении особенности влияния инфузионной терапии на показатели электролитного состава крови, что позволит получить необходимые ответы, и воплотить в практику наиболее эффективные на данный момент типы инфузионной терапии у пациентов с тяжелыми расстройствами гемодинамики, сопровождающимися инфекционно–токсический шок (далее — ИТШ).

Целью данного исследования было изучить ответную реакцию гемодинамических показателей при различных вариантах инфузионной терапии.

Материалы и методы исследования

В работе проанализированы и обобщены результаты обследования и лечения 111 больных с различными формами тяжелой инфекционной патологии, которая была осложнена развитием инфекционно-токсического шока. Средний возраст составлял $69,35 \pm 3,17$ года. Мужчин — 66 (59,5%), женщин — 45 (40,5%). Пациенты были разделены на четыре группы. Группа 1 — 45 (40,5%) больных получала в качестве стартовой жидкостной инфузионной терапии изотонические солевые растворы в дозе $21,9 \pm 1,9$ мл/кг массы тела. Группа 2 — 17

(15,3%) больных, в качестве стартового раствора для жидкостной инфузионной терапии, получали 6% раствора желатина с молекулярным весом 200 000, степенью замещения 0,5 в дозе 8 мл/кг массы тела. Больным группы 3 — 19 (17,2%) пациентов, стартовая инфузия проводилась комбинацией раствора декстрана 40 с 10% раствором NaCl, в соотношении 1:1 в суммарной дозе 8 мл/кг массы тела. Последняя, 4 группа — 30 (27,0%) больных, получала стартовую инфузию комбинацией 6% раствор желатина 200 с 10% раствором NaCl в соотношении 1:1 в суммарной дозе 8 мл/кг массы тела.

Оценка pH и содержания электролитов (K^+ , Na^+ , Ca^{2+}) в плазме и моче выполнялось с помощью анализатора «Siemens 400/405» (Германия), с последующим расчетом клиренса натрия, калия и свободной воды; содержание Cl плазмы с помощью меркуриметрического метода.

Полученные данные обработаны на программе «Microsoft Works 2014» и «Statistic 2.2.». Корреляцию определяли по критерию Пирсона. Оценка достоверности коэффициента корреляции проводилась с помощью стандартных таблиц. При $p < 0,05$ — коэффициент корреляции указывал на статистически достоверную корреляционную зависимость между величинами.

Обсуждение полученных результатов

После завершения стартовой инфузионной терапии в 1 группе, уровень натрия в плазме достоверно превышал уровень, предшествовавший инфузии на вторые и четвертые сутки. Уровень натрия в моче и калия в плазме достоверно не изменялись. Зато уровень калия в моче достоверно снижался на четвертые и пятые сутки, что предположительно характеризует уменьшение гиперальдостеронизма.

Уровень Cl достоверно повышался на 2-е сутки наблюдения и оставался достоверно выше в течение следующих 4-х суток. Уровень ионизированного кальция достоверно снижался на четвертые и пятые сутки наблюдения. На 5 сутки был ниже нормы ($1,1-1,3$ ммоль/л).

Показатель pH в течение наблюдения достоверно не отличался от исходного — то есть на протяжении всего времени наблюдения сохранялся некомпенсированный ацидоз.

Уровень натрия в плазме во 2-ой группе достоверно возрастал сразу после завершения инфузии и превышал пределы нормы — то есть сразу после окончания инфузии была зарегистрирована умеренная гипернатриемия, но на последующих этапах наблюдения этот показатель достоверно не превышал начального уровня.

Концентрация натрия в моче на этапах наблюдения достоверно не менялась. Уровень калия плазмы достоверно возрастал на второй день, а на других этапах достоверно не отличался от исходного. Концентрация калия в моче достоверно не менялась. Хлориды плазмы достоверно возрастали на 2-е сутки наблюдения и превышали норму. На других этапах этот показатель достоверно не отличался от исходного уровня и нормы. Ионизированный Ca^{2+} плазмы не претерпевал достоверных изменений и оставался в пределах нормы. Показатель рН крови достоверно не менялся на протяжении наблюдения, оставаясь ниже нормы, то есть сохранялся некомпенсированный ацидоз.

Уровень натрия в плазме в 3 группе достоверно возрастал лишь на третий день лечения и в течение всего времени исследования достоверно не отличался от плазматического уровня натрия в других группах ($p < 0,05$). Концентрация натрия в моче достоверно не менялась и не отличалась от других групп. Уровень калия в плазме в течение 5-и дней достоверно не изменялся. Концентрация калия в моче достоверно снизилась на пятый день исследования и была достоверно ниже концентрации в крови и моче во 2, 3 и 4 группах ($p < 0,001$). Уровень хлоридов плазмы достоверно превышал исходный уровень на вторые, третьи и четвертые сутки от начала инфузии, уровень хлоридов в 1 группе на четвертые и пятые сутки лечения ($p < 0,05$). Уровень ионизированного кальция в течение наблюдения достоверно не изменялся, хотя в последний день исследования его концентрация была несколько ниже нормы. Достоверных различий в других группах по уровню кальция также не наблюдалось. Третья группа исследования, как и предыдущие, характеризовалась наличием некомпенсированного ацидоза, сохранявшийся в течение 5-и дней исследования и показатель рН достоверно не изменялся. Таким образом, данный тип инфузионной терапии также не способствовал быстрому и достаточно существенному улучшению перфузии тканей и восстановлению аэробного метаболизма.

В 4 группе натрий плазмы достоверно возрастал сразу после завершения инфузии и оставался достоверно выше предыдущего значения на протяжении 2-4 суток, но, начиная со 2-го дня, он достоверно не отличался от нормы ($p > 0,05$), то есть существенной и пролонгированной гипернатриемии не возникало. Достоверных различий по уровню натрия между 4 группой и другими группами на этапах наблюдения не было ($p > 0,05$). Уровень натрия мочи достоверно возрастал сразу после инфузии и на вторые и пятые сутки наблюдения, и достоверно не отличался от других групп ($p < 0,05$). Уровень калия плазмы и мочи достоверно не изменялись. На вторые сутки исследования уровень калия плазмы был достоверно ниже, чем во 2 группе ($p < 0,01$), но оставался в пределах нормы. Других достоверных различий по уровню этого показателя на этапах наблюде-

ния между группами не было. Уровень калия мочи достоверно превышал этот показатель в 3 группе ($p < 0,01$) на пятые сутки наблюдения. Хлориды плазмы достоверно повышались сразу после инфузии и оставались на достоверно высоком уровне до 5-го дня наблюдения, но концентрация хлоридов плазмы оставалась на верхней границе нормы, то есть гиперхлоремии не возникало. Уровень ионизированного кальция достоверно не изменялся. Что касается показателя рН крови, то он вероятно превышал исходное значение, начиная со 2-го дня наблюдения, что свидетельствует о существенном улучшении кислородного обеспечения и, как следствие, устранение некомпенсированного ацидоза. В 4 группе показатель рН был достоверно выше этого показателя в 3 группе на второй и четвертый день ($p < 0,05$) и в 1 группе — на вторые и пятые сутки исследования ($p < 0,05$).

Выводы

Исходя из результатов исследования можно определить что по сравнению со стандартными растворами для инфузионной терапии шоковых состояний, комбинация 10% раствора хлорида натрия с коллоидами не ухудшает показателей водно-электролитного баланса. Инфузионная терапия с использованием комбинации гипертонических и коллоидных растворов достоверно способствует быстрому восстановлению электролитного состава и корректирует ацидоз. Учитывая эти данные, комбинацию 10% раствора хлорида натрия с 6% коллоидным раствором можно считать приоритетным типом раствора для стартовой инфузионной терапии у пациентов с инфекционно-токсическим шоком.

Конфликт интересов/Conflict of interests

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

Список литературы/References:

1. Волмар Б. Гипертонический раствор гидроксиэтилкрахмала восстанавливает микроциркуляцию в печени при геморрагическом шоке. Травма: Пер. с англ. — Киев: Вища школа. 2013; 153 с. Volmar B. Hypertensive solution of hydroxyethyl starch restores microcirculation in the liver with hemorrhagic shock. Injury: Trans. with English. — Kiev: High school. 2013; 153 p. [In Russian].
2. Maciel F., Mook M., Zhang H., et al. Comparison of hypertonic with isotonic saline hydroxyethyl starch solution on oxygen extraction capabilities during endotoxic shock. Shock. 2014; 1: 33-39.
3. Беляев А.В. Роль гипертонического раствора хлорида натрия в устранении гиповолемии и его влияние на водно-электролитный баланс. Клиническая хирургия. 2010; 1: 24-25. Belyaev A.V. The role of hypertonic sodium chloride solution in the elimination of hypovolemia and its effect on the water-electrolyte balance. Clinical surgery. 2010; 1: 24-25 [In Russian].

4. Борисов В.В. Нарушения осмолярности крови ликвора, внутрижелудочкового давления головного мозга и дифференцированная интенсивная терапия при коматозных состояниях у детей с менингококковой инфекцией. Автореф. дис. канд. мед. наук: 14.00.37/ХИУВ. Харьков. 2017; 24 с.
Borisov V.V. Violations of osmolarity of the blood of the cerebrospinal fluid, intraventricular pressure of the brain and differentiated intensive therapy for comatose conditions in children with meningococcal infection. The Author's abstract of the dissertation of the candidate of medical sciences: 14.00.37 / HIEW. Kharkiv. 2017; 24 p. [In Russian].

5. Попова Л.М. Нейрореаниматология. М.: Медицина. 2012; 272 с.
Popova L.M. Neuroreanimatology. M.: Medicine. 2012; 272 p. [In Russian].

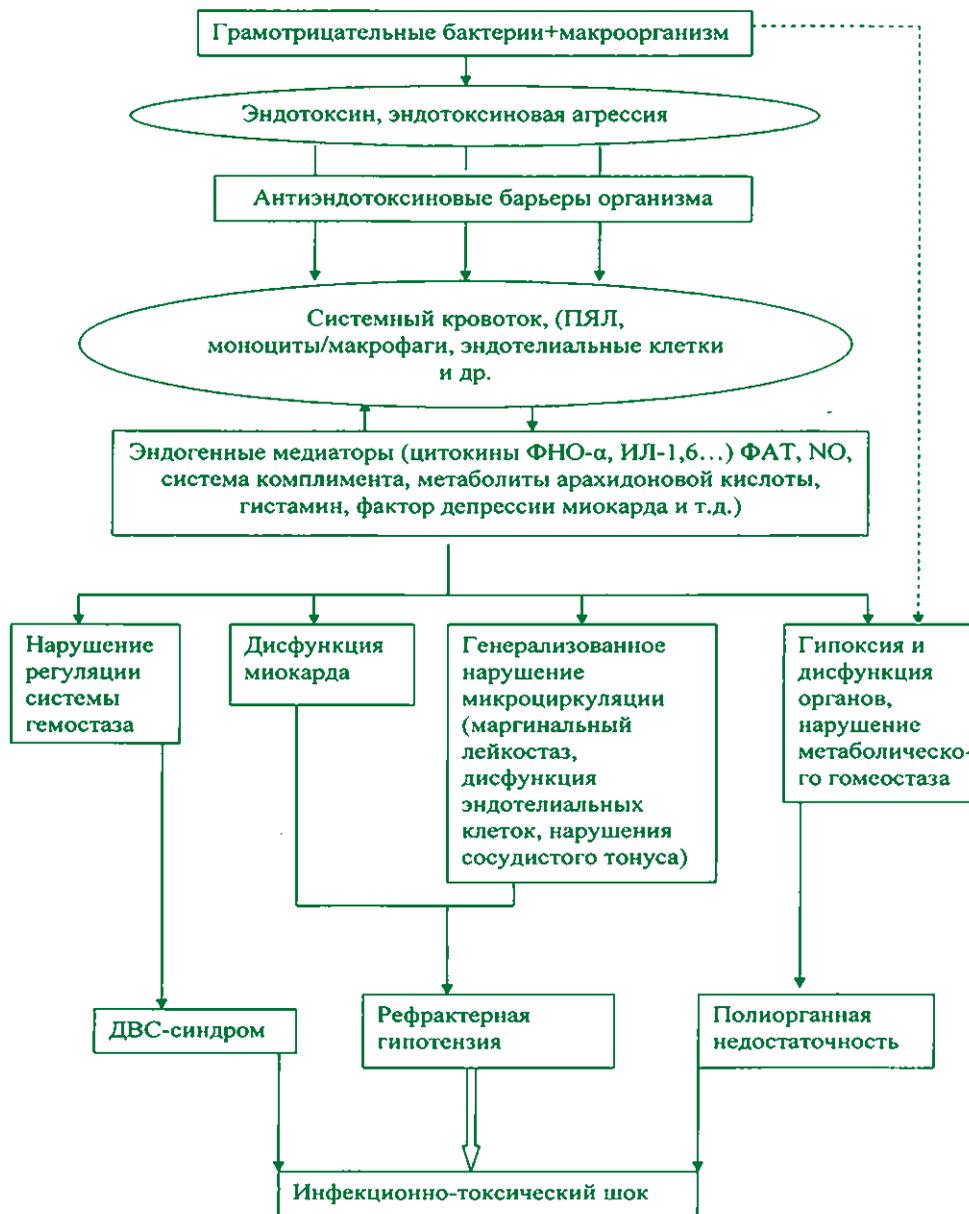
6. Мармароу А. Травматический отек мозга. Травма: Пер. с нем. Киев: Вища школа. 2016; 26 с.
Marmarou A. Traumatic edema of the brain. Injury: Trans. from German. Kiev: High school. 2016; 26 p. [In Russian].

7. Александрович Ю.С., Пшениснов К.В. Инфузионная терапия у детей. Санкт-Петербург. 2015; 157 с.
Aleksandrovich Yu.S., Pshenysnov K.V. Infusion therapy in children. St. Petersburg. 2015; 157 p. [In Russian].

Ⓐ

Статья получена/Article received 22.03.2018 г.
Принята к публикации/ Adopted for publication 18.06.2018 г.

Схема основных этапов развития инфекционно-токсического шока



КОМПЛЕКСНЫЙ АНАЛИЗ КИСЛОТНО-ОСНОВНОГО СТАТУСА, ГАЗОВОГО И ЭЛЕКТРОЛИТНОГО СОСТАВА ВЕНОЗНОЙ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ РАЗЛИЧНЫХ КАТЕГОРИЙ РИСКА ОБОСТРЕНИЙ

БАКИНА АНАСТАСИЯ АЛЕКСЕЕВНА, ORCID ID: 0000-0003-2653-8661; аспирант кафедры факультетской и поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Амурская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 675000, Благовещенск, ул. Горького, 95, тел. 8-924-446-50-08, e-mail: anastasia_darchi@mail.ru

ПАВЛЕНКО ВАЛЕНТИНА ИВАНОВНА, докт. мед. наук, профессор кафедры факультетской и поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Амурская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 675000, Благовещенск, ул. Горького, 95, e-mail: agmapedfac@mail.ru

Реферат. Цель исследования – провести комплексный анализ кислотно-основного статуса, газового и электролитного состава венозной крови у больных хронической обструктивной болезнью легких различных категорий риска обострений. **Материал и методы.** Проведено обследование 59 больных с подтвержденным диагнозом «хроническая обструктивная болезнь легких», получавших терапию по поводу обострения заболевания в условиях пульмонологического стационара. Участники исследования были разделены на 2 группы: группа низкого риска обострений и группа высокого риска обострений. Пациентам проведена комплексная оценка жалоб, анамнестических данных, стандартные лабораторные и инструментальные исследования, включая общий анализ мочи, клинический и биохимический анализы крови, компьютерную томографию органов грудной клетки, электрокардиографию, спирометрическое исследование, пульсоксиметрию (учитывался показатель сатурации в состоянии покоя без кислородной поддержки), исследование кислотно-основного состояния, электролитного и газового состава венозной крови. Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программы Microsoft Office Excell 2007 и программного пакета программ Statistica 10. **Результаты и их обсуждение.** Между группами пациентов выявлена статистически значимая разница показателей парциального давления кислорода крови, стандартного бикарбоната, уровня калия. У лиц группы высокого риска обострений достоверно чаще встречалась дыхательная недостаточность II степени. Отмечено наличие корреляций между концентрацией гемоглобина и постбронходилатационными значениями практически всех исследуемых спирометрических показателей. **Выводы.** Обнаруженные закономерности могут говорить о влиянии частоты обострений хронической обструктивной болезни легких на возникновение дисбаланса кислотно-основного состояния, газового и электролитного состава крови. Оценка показателей газов крови, кислотно-основного состояния организма, баланса электролитов должна являться неотъемлемой частью диагностического процесса и ведения пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, при этом пристального внимания требуют пациенты группы высокого риска обострений.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, обострение, кислотно-основное состояние, электролиты, газовый состав крови.

Для ссылки: Бакина, А.А. Комплексный анализ кислотно-основного статуса, газового и электролитного состава венозной крови у больных хронической обструктивной болезнью легких различных категорий риска обострений / А.А. Бакина, В.И. Павленко // Вестник современной клинической медицины. – 2020. – Т. 13, вып. 1. – С.10–16. DOI: 10.20969/VSKM.2020.13(1).10-16.

COMPLEX ANALYSIS OF THE ACID-BASIC STATE, GAS AND ELECTROLYTE COMPOSITION OF THE VENOUS BLOOD IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE WITH DIFFERENT EXACERBATION RISKS

BAKINA ANASTASIA A., ORCID ID: 0000-0003-2653-8661; postgraduate student of the Department of faculty and outpatient therapy of Amur State Medical Academy, Russia, 675000, Blagoveshchensk, Gorky str., 95, tel. 8-924-446-50-08, e-mail: anastasia_darchi@mail.ru

PAVLENKO VALENTINA I., D. Med. Sci., professor of the Department of faculty and outpatient therapy of Amur State Medical Academy, Russia, 675000, Blagoveshchensk, Gorky str., 95, e-mail: agmapedfac@mail.ru

Abstract. The aim of the study was to comprehensively analyze the acid-base state, gas and electrolyte composition of venous blood in patients suffering from chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with various exacerbation risk. **Material and methods.** The study included 59 patients with a confirmed diagnosis of COPD who received treatment for their exacerbation episodes at inpatient department. All participants were divided in 2 groups: patients with low exacerbation risk and patients with high risk. They underwent a comprehensive assessment of complaints and medical

history, laboratory and instrumental research according to COPD examination standard, including clinical and biochemical blood tests, general urine analysis, electrocardiography, computed tomography of chest organs, spirometry, pulse oximetry (saturation rate at rest without oxygen support was taken into account), the investigation of the acid-base state, electrolyte and gas composition of the venous blood. We used Microsoft Office Excel 2007 and Statistica 10 software package for statistical processing of data. **Results and discussion.** We revealed a statistically significant difference between the partial pressure of blood oxygen, standard bicarbonate and potassium levels in groups of patients. II degree respiratory failure was significantly more likely to occur in patients with high exacerbation risk. The correlation between hemoglobin concentrations and postbronchodilation numbers of almost all spirometric indicators takes place. **Conclusions.** Revealed patterns may indicate the effect of COPD exacerbations frequency on the occurrence of imbalance in acid-base state, gas and electrolyte blood composition. Evaluation of blood gas parameters, acid-base state and balance of electrolytes should be considered as an integral part of the diagnostic process and management in patients with COPD, especially in those with high risk of exacerbations.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, exacerbation, acid-base condition, electrolytes, gas composition.

For reference: Bakina AA, Pavlenko VI. Complex analysis of the acid-basis state, gas and electrolyte composition of the venous blood in patients with chronic obstructive pulmonary disease with different exacerbation risks. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2020; 13 (1): 10-16. **DOI:** 10.20969/VSKM.2020.13(1).10-16.

По современным международным рекомендациям, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) определяется как широко распространенное, потенциально предотвратимое и курящее заболевание, характеризующееся персистирующей клинической симптоматикой и связанное с ограничением воздушного потока, развивающееся в связи с влиянием раздражающих частиц или газов [1]. Вклад ХОБЛ в общую структуру заболеваемости и смертности крайне высок. Согласно исследованиям по прогнозированию основных причин смертности к 2030 г. ХОБЛ войдет в число лидеров среди причин смерти, уступив первенство лишь сердечно-сосудистым и цереброваскулярным заболеваниям [2].

К предикторам неблагоприятного прогноза ХОБЛ относят легочную гиперинфляцию, явления дыхательной недостаточности (ДН), частые обострения заболевания [3, 4]. По данным современных исследователей, летальный исход большинства больных ХОБЛ происходит во время обострения заболевания [5].

При стабильном течении ХОБЛ основные константы организма не отклонены от нормальных показателей, однако при обострении ХОБЛ часто наблюдается их декомпенсация, ведущая к развитию ДН. Согласно данным масштабных зарубежных исследований, более чем у половины больных, поступающих на лечение в стационар с обострением ХОБЛ, на момент первичного осмотра выявляется гипоксемия и повышение значений парциального давления углекислого газа крови (pCO_2) выше 45 мм рт.ст. У 20% больных при госпитализации в связи с обострением заболевания наблюдается респираторный ацидоз [6].

В условиях здорового организма, благодаря адекватной буферной емкости крови, активности респираторного (легкие) и метаболического (почки) буфера происходит поддержание pH на оптимальном уровне [7], который, согласно Siggaard-Andersen (1979), для артериальной крови составляет 7,35–7,45, а для венозной – 7,32–7,41. Ацидоз и алкалоз – патологические процессы, изменяющие pH в условиях отсутствия адекватной реакции вторичных компенсаторных механизмов, возникающих в ответ на первичный этиологический фактор. Снижение pH крови возникает при ацидозе за счет избытка

кислот, повышения содержания катионов водорода (H^+); увеличение количества оснований, уменьшение концентрации H^+ характеризуется ростом pH крови и называется алкалозом [8].

При обострении ХОБЛ вследствие воздействия провоцирующего фактора происходит усиление воспаления дыхательного тракта, что способствует повышенной секреции слизи, отеку слизистой оболочки бронхов и бронхоспазму [9]. Явления обструкции при обострении ХОБЛ могут приводить к развитию декомпенсированной гиперкапнии, которая чаще всего является причиной развития респираторного варианта ацидоза [10]. Изначальным механизмом смещения равновесия в сторону избытка H^+ при этом является увеличение pCO_2 и уменьшение сродства гемоглобина к кислороду, что в первую очередь ведет к увеличению емкости бикарбонатного буфера крови, усилению реабсорбции натрия в почках [8]. В Великобританском ретроспективном исследовании, включавшем данные порядка 1000 пациентов, показано, что респираторный ацидоз, выявляемый у 20% лиц с ХОБЛ при поступлении в стационар по поводу обострения заболевания, связан с повышенным риском последующей интубации трахеи и коррелирует с показателями смертности [11]. По данным Brill SE (2014), выраженность ацидемии влияет на прогноз течения ХОБЛ, при этом значимое его ухудшение прогнозируется при наличии у пациента гиперкапнии, персистирующей после купирования обострения [6]. В недавно проведенных исследованиях отмечено, что гиперкапния может вызывать снижение темпа репарации эпителиальных повреждений и уничтожения бактерий в легких при обострении ХОБЛ [12]. Гипоксемия, также часто выявляемая у больных ХОБЛ, может вызывать утолщение комплекса интима–медиа сосудов за счет развития гипертрофии и гиперплазии эндотелия, гладкомышечных клеток сосудов [13], что в настоящее время рассматривается в качестве маркера сердечно-сосудистого риска [14].

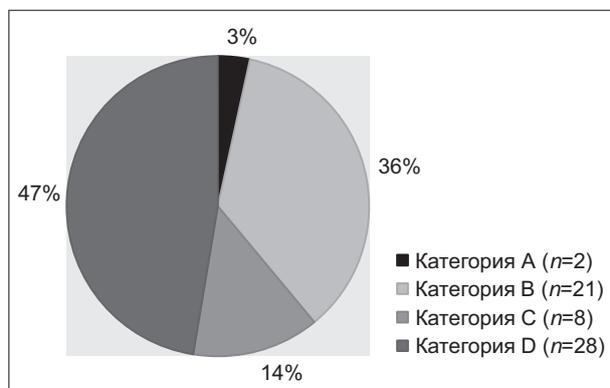
Однако, несмотря на активное изучение кислотно-основного состояния, электролитного и газового состава крови у больных ХОБЛ, на настоящий момент остается не до конца изученной роль обострений в возникновении дисбаланса указанных систем, взаимосвязь нарушений КОС с клиническими проявлениями обострения ХОБЛ и спирометрическими показателями.

Цель исследования – провести комплексный анализ кислотно-основного статуса, газового и электролитного состава венозной крови у больных ХОБЛ различных категорий риска обострений.

Материал и методы. Все методы обследования одобрены этическим комитетом Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Включение лиц в исследование проводилось после оформления пациентом добровольного информированного согласия.

В исследование включены 59 больных ХОБЛ, получавших лечение по поводу обострения ХОБЛ в стационарных условиях государственного автономного учреждения здравоохранения Амурской области «Благовещенская городская клиническая больница» и Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания». Диагноз выставлялся согласно рекомендациям «Глобальной инициативы по хронической obstructивной болезни легких (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD, 2017)» [1], согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), клиническим рекомендациям Российского респираторного общества по ХОБЛ (2016).

Распределение пациентов согласно интегральной оценке ХОБЛ по классификации ABCD отражено на *рисунке*.



Распределение больных ХОБЛ из общей когорты на категории согласно классификации ABCD

В исследование не включали пациентов, имеющих следующие патологии: онкологические заболевания любой локализации, туберкулез, диффузные поражения легких иной природы, островоспалительные заболевания, системные заболевания соединительной ткани, ХОБЛ с крайне тяжелой степенью ограничения скорости воздушного потока, любые заболевания и состояния, требующие лечения в отделениях непульмонологического профиля.

В гендерном составе преобладали мужчины, доля которых составила 96,6% (n=57). Все обследуемые были лицами среднего возраста (от 44 до 60 лет). Оценка ведущих симптомов, характерных для ХОБЛ, производилась по балльным шкалам.

Выраженность одышки исследовалась по модифицированному вопроснику Британского медицинского исследовательского совета (mMRC), согласно которому 0 баллов характеризовали отсутствие одышки, 1 балл – легкую одышку, 2 балла – одышку средней выраженности, 3 балла – тяжелую одышку, 4 балла – очень тяжелую одышку. При оценке кашля 0 баллов выставлялось при его отсутствии, 1 балл – при возникновении кашля лишь в утренние часы, 2 балла характеризовали редкие эпизоды кашля (до 3 раз в сутки), 3 балла – частые эпизоды (более 3 раз в сутки). Четырехбалльная шкала оценки выделения мокроты имела следующую градацию выраженности симптома: отсутствие мокроты принимали за 0 баллов; 1 балл выставляли при наличии у пациента незначительного объема мокроты, выделяемой нерегулярно; небольшой объем мокроты, присутствующей постоянно, характеризовался 2 баллами; 3 балла выставляли при наличии умеренного суточного объема мокроты (до 50 мл); 4 балла – при выделении более чем 50 мл мокроты в сутки. Для оценки влияния ХОБЛ на самочувствие и повседневную активность пациента применяли тест оценки ХОБЛ (COPD Assessment Test – CAT) с подсчетом суммарного балла.

Курильщиками являлись 100% обследованных (n=59). Расчет индекса курящего человека (ИКЧ) производился по следующей формуле:

$$\text{ИКЧ} = \frac{\text{Количество сигарет, выкуриваемых в сутки, шт.} \times \text{количество лет курения, годы}}{20} \quad (\text{пачка/лет}).$$

Всем пациентам произведена оценка ростовых показателей с расчетом индекса массы тела Кетле (ИМТ) по следующей формуле:

$$\text{ИМТ} = \frac{\text{Вес, кг}}{\text{Рост, м}^2} \quad (\text{кг/м}^2).$$

Всем обследуемым проведены лабораторные и инструментальные исследования, входящие в стандарт обследования больного ХОБЛ, включая общий анализ мочи, клинический и биохимический анализы крови, компьютерную томографию органов грудной клетки, спирометрию до и после пробы с бронхолитиком, электрокардиографию, пульсоксиметрию (учитывался показатель сатурации в состоянии покоя без кислородной поддержки). При исследовании гематологических показателей использовали образцы венозной крови. Клинико-анамнестическая характеристика общей когорты больных представлена в *табл. 1*.

При оценке газового состава венозной крови, кислотно-основного состояния и электролитов учитывали следующие показатели: pH; pCO₂; парциальное напряжение кислорода в крови (pO₂); парциальное напряжение кислорода при 50% насыщении крови кислородом (P50), отражающего сродство гемоглобина к кислороду; общую концентрацию кислорода (ctO₂); концентрацию общей двуокиси углерода (TCO₂); общую концентрацию гемоглобина (ctHb); оксигемоглобина (FO₂Hb); карбоксигемоглобина (FCOHb); дезоксигемоглобина (FNHb); метгемоглобина (FMetHb); стандартный бикарбонат (SBC); рас-

считанный дефицит либо избыток оснований (BE); рассчитанный дефицит либо избыток оснований для всей внеклеточной жидкости, включая кровь (BE-ecf); актуальный бикарбонат (HCO_3^-); концентрацию лактата в артериальной крови (cLac); ионы калия (K^+); натрия (Na^+); хлора (Cl^-).

Все пациенты, принявшие участие в исследовании, были разделены на 2 группы согласно числу обострений, перенесенных за 12 мес (ЧОГ) до момента включения в исследование: в 1-ю группу низкого риска обострений вошли 23 больных ХОБЛ, которые не госпитализировались по поводу обострений ХОБЛ за предшествующие 12 мес или перенесли ≤ 1 обострения (ЧОГ составил 0 [0;0]); во 2-ю группу высокого риска обострений включены 36 человек, перенесших ≥ 2 обострений или ≥ 1 обострения с госпитализацией (ЧОГ – 1 [1,2]). Разница между ЧОГ 1-й и 2-й группами была статистически значимой с уровнем $p < 0,001$.

Таблица 1

Клинико-anamnestическая характеристика пациентов с ХОБЛ

Показатель	Значение
Возраст, лет	60 [56; 60]
Пол (мужчины/женщины), n	57/2
Длительность течения ХОБЛ, лет	7[4; 13]
mMRC, баллы	2 [1; 3]
Кашель, баллы	2 [1; 2]
Мокрота, баллы	2 [2; 4]
CAT, баллы	14,5 [9,5; 23,0]
ИКЧ, пачка/лет	39 [25; 50]
ИМТ, кг/м ²	25,54 [22,49; 29,38]
Насыщение артериальной крови кислородом (SpO_2), %	92 [90; 95]
Отношение объема форсированного выдоха за первую секунду к форсированной жизненной емкости легких (ОФВ ₁ /ФЖЕЛ), % от должного	58,93 [44,51; 82,35]
Постбронходилатационный ОФВ ₁ , % от должного	35,63 [27,34; 48,75]

Примечание: данные представлены в формате Me [Q₁; Q₃].

Согласно современным рекомендациям, за обострение ХОБЛ принимали остро возникшее ухудшение респираторной симптоматики, не характерное для ежедневных ее колебаний, требующее коррекции применяемой терапии [1]. Оценка ЧОГ производилась ретроспективно.

Группы больных были сопоставимы по возрасту, ИМТ, ИКЧ, данным шкал, характеризующих клиническую симптоматику (табл. 2).

По данным спирометрии группы были сопоставимы по значениям ФЖЕЛ, ОФВ₁, пиковой объемной скорости (ПОС), мгновенной объемной скорости в момент выдоха 25% ФЖЕЛ (МОС₂₅), МОС в момент выдоха 50% ФЖЕЛ (МОС₅₀), МОС в момент выдоха 75% ФЖЕЛ (МОС₇₅) как до, так и после пробы с бронхолитиком, а также индексу Генслара (ОФВ₁/ФЖЕЛ) до проведения пробы. Однако постбронходилатационные значения индекса Генслара были статистически ниже у пациентов 2-й группы ($p=0,04$), также различия были статистически значимы при сравнении показателей жизненной емкости легких (ЖЕЛ) до проведения пробы с бронхолитиком ($p=0,028$).

Все пациенты, включенные в исследование, получали терапию согласно рекомендациям и стандартам медицинской помощи больным ХОБЛ [1].

Статистическую обработку данных, полученных в ходе исследования, проводили с использованием программы Microsoft Office Excell 2007 и программного пакета статистических программ Statistica 10 для операционной системы Microsoft Windows. Соответствие изучаемых количественных признаков закону нормального распределения оценивали аналитическим методом с применением критерия Шапиро – Уилка. В методы описательной статистики включали вычисление медианы (Me) в качестве меры центральной тенденции, значения нижнего (Q₁) и верхнего (Q₃) квартилей как меру рассеяния. Запись полученных данных осуществлялась в формате Me [Q₁; Q₃]. Сравнение двух независимых групп проводили с использованием непараметрического критерия U Манна – Уитни. По категориальному признаку производилось сравнение групп с использованием χ^2 Пирсона с поправкой Йетса в случае, если одно из значений < 10 . При малых значениях (≤ 5), наблюдающихся в выборках, сравнение проводили с учетом двустороннего точного критерия Фишера.

Таблица 2

Клиническая характеристика групп пациентов

Показатель	1-я группа (n=23)	2-я группа (n=36)	p
Возраст, лет	57 [55; 60]	60 [58; 60]	0,08
ИКЧ, пачка/лет	30 [15; 50]	40 [30; 50]	0,13
ИМТ, кг/м ²	24,54 [22,04; 29,09]	25,91 [23,15; 29,98]	0,53
mMRC, баллы	2 [2; 3]	3 [1; 3]	0,25
Кашель, баллы	2 [1; 2]	2 [1; 2]	0,77
Мокрота, баллы	2 [1; 2]	3 [2; 4]	0,17
CAT, баллы	12 [10; 19]	21 [9; 25]	0,06

Примечание: данные представлены в формате Me [Q₁; Q₃], сравнение групп с использованием критерия U Манна – Уитни.

Для оценки наличия и выраженности связи между признаками применялся коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Критическим уровнем статистической значимости считали $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Согласно полученным нами данным (табл. 3), выявлена статистически значимая разница показателей pO_2 , SBC и уровня K^+ между исследуемыми группами пациентов с ХОБЛ.

В общей когорте пациентов явления дыхательной недостаточности (ДН), оцененные по уровню насыщения крови кислородом (SpO_2), были выявлены у 69,5% ($n=41$) обследуемых. При этом ДН I степени (SpO_2 на уровне 90–94%) [15] определялась у 45,8% ($n=27$) пациентов, ДН II степени (SpO_2 на уровне 75–89%) [15] – у 23,7% ($n=14$) пациентов. При детальной оценке выявлено, что у лиц 2-й группы достоверно чаще встречалась ДН II степени ($p=0,03$), статистически значимой разницы между частотой встречаемости ДН I степени между группами не получено. Разница между значением SpO_2 между группами была статистически значима ($p=0,048$), при этом значения показателя в 1-й группе составили 94 [92; 96]%, а во 2-й группе – 91 [88; 94]%

Согласно классификации Siggaard-Andersen (1979), нормальные значения pO_2 венозной крови находятся в пределах 40–45 мм рт.ст. По нашим данным, лишь у 3,4% ($n=2$) из общего числа пациентов значение pO_2 укладывалось в границы нормы. Полученная статистически значимая разница показателей pO_2 между группами обследуемых может

указывать на роль частоты обострений в выраженности гипоксемии.

У 100% ($n=59$) обследованных пациентов выявлено повышение значения $P50$, отрицательно коррелирующее со значением pO_2 , что является механизмом компенсации и способствует увеличению оксигенации тканей [16].

Гиперкапния наблюдалась у 32,2% ($n=19$) пациентов общей когорты, из них 22% ($n=13$) больных относились к числу лиц группы с высокой частотой обострений, а 10,2% ($n=6$) – к группе с низкой частотой обострений.

При оценке показателей кислотно-основного состояния (табл. 4) выявлено, что у 65,2% ($n=15$) лиц 1-й группы выявлены нарушения КОС. Из них у 43,5% ($n=10$) пациентов наблюдались явления ацидоза, при этом явления компенсированного ацидоза отмечались у 8,7% ($n=2$) больных, а на долю субкомпенсации и декомпенсации состояния пришлось по 17,4% ($n=4$) случаев. У 8,7% ($n=2$) лиц выявлено наличие компенсированного респираторного алкалоза, аналогичная доля лиц пришлось на декомпенсацию метаболического алкалоза. У 1 (4,3%) больного выявлен декомпенсированный метаболический ацидоз. Во 2-й группе высокого риска обострений ХОБЛ нарушения КОС определялись у 58,4% ($n=21$) обследуемых. Наиболее часто встречались субкомпенсированный респираторный ацидоз (11,1%, $n=4$) и декомпенсированный метаболический алкалоз (11,1%, $n=4$), вероятной причиной

Таблица 3

Значения показателей газового состава венозной крови, кислотно-основного статуса, электролитного состава у больных ХОБЛ в зависимости от категории риска обострений

Показатель	1-я группа ($n=23$)	2-я группа ($n=36$)	p
pH	7,34 [7,31; 7,39]	7,35 [7,32; 7,39]	0,93
pCO_2 , мм рт.ст.	51,0 [46,5; 56,0]	47,4 [43,0; 55,0]	0,5
pO_2 , мм рт.ст.	22,5 [20,0; 29,05]	30,0 [25,85; 34,15]	0,04*
$P50$, мм рт.ст.	31,36 [29,71; 37,13]	31,25 [29,09; 32,34]	0,61
ctO_2 , Vol%	8,15 [4,40; 11,10]	12,35 [10,20; 13,65]	0,18
TCO_2 , ммоль/л	29,25 [28,0; 30,90]	27,3 [25,9; 30,0]	0,32
ctHb, г/л	142 [122; 209]	172 [156; 190]	0,3
FO_2Hb , %	18,9 [18,7; 54,4]	45,3 [34,2; 57,0]	0,44
FCOHb, %	1,0 [0,9; 1,5]	0,8 [0,6; 14,0]	0,36
FHHb, %	78,5 [43,9; 79,2]	52,1 [41,3; 64,1]	0,61
FMetHb, %	1,1 [0,8; 1,1]	1,0 [1,0; 1,1]	0,8
SBC, ммоль/л	22,7 [22,7; 22,7]	23,2 [22,9; 24,5]	0,000*
BE, ммоль/л	1,75 [-1,30; 2,10]	0,2 [-1,1; 3,0]	0,9
BE-ecf, ммоль/л	2,3 [-0,4; 3,0]	0,85 [-0,75; 4,05]	0,95
$cHCO_3^-$, ммоль/л	26,3 [22,9; 28,6]	24,7 [22,4; 26,1]	0,47
cLac, ммоль/л	2,5 [2,4; 5,0]	2,6 [2,2; 3,1]	0,9
K^+ , ммоль/л	3,30 [2,92; 3,62]	3,77 [3,40; 4,24]	0,028*
Na^+ , ммоль/л	143,35 [138,0; 146,30]	141,0 [139,9; 142,0]	0,17
Cl^- , ммоль/л	103 [101; 104]	109 [104; 110]	0,11

Примечание: данные представлены в формате Ме [Q_1 ; Q_3], сравнение групп с использованием критерия U Манна – Уитни; *различия между группами статистически значимы.

Состояние кислотно-основного равновесия у больных ХОБЛ

Состояние		1-я группа (n=23)	2-я группа (n=36)
Норма		8	15
Ацидоз	Респираторный	Компенсированный, n	2
		Субкомпенсированный, n	4
		Декомпенсированный, n	4
	Метаболический	Компенсированный, n	–
		Субкомпенсированный, n	–
		Декомпенсированный, n	1
Алкалоз	Респираторный	Компенсированный, n	2
		Субкомпенсированный, n	–
		Декомпенсированный, n	–
	Метаболический	Компенсированный, n	–
		Субкомпенсированный, n	–
		Декомпенсированный, n	2

которого, по данным литературы, может служить применение системных глюкокортикостероидов, рекомендованных для терапии обострений ХОБЛ [1,10]. Статистически значимой разницы между частотой встречаемости различных видов дисбаланса КОС между группами не получено ($p>0,05$).

Определено, что у большого числа пациентов выявлялись признаки электролитного дисбаланса. Так, среди лиц 1-й группы у 69,6% ($n=16$) отмечен пониженный уровень K^+ . Повышение Na^+ отмечено у 39,1% ($n=9$), а его снижение – у 8,7% ($n=2$) лиц. При этом у 43,5% ($n=10$) пациентов отмечался одновременный дисбаланс нескольких показателей. Во 2-й группе у 30,6% ($n=11$) обследуемых выявлена гипокалиемия, у 11,1% ($n=4$) – гипонатриемия. В отличие от 1-й группы, в которой нарушений обмена Cl^- выявлено не было, у 8,3% ($n=3$) лиц 2-й группы отмечено снижение показателя, повышенные его значения определялись в 69,4% ($n=25$) случаев ($<0,001$). Уровень K^+ имел корреляции умеренной силы с ЧОГ ($r=0,45$), длительностью течения ХОБЛ ($r=0,5$), ИКЧ ($r=0,36$) и сильную обратную связь со значениями ЖЕЛ до проведения пробы с бронхолитиком ($r=-0,8$). Уровень Na^+ отрицательно коррелировал со значениями ИКЧ ($r=-0,38$).

При проведении исследования отмечено наличие сильной прямой связи между уровнем $ctHb$ и постбронходилатационных ПОС ($r=0,78$), $МОС_{25}$ ($r=0,76$), $МОС_{50}$ ($r=0,84$), $МОС_{75}$ ($r=0,83$), $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ ($r=0,8$); умеренной или сильной обратной связи $FCOHb$ с постбронходилатационными значениями практически всех исследуемых спирометрических показателей: ЖЕЛ ($r=-0,68$), $ОФВ_1$ ($r=-0,81$), индексом Генслара ($r=-0,74$), ПОС ($r=-0,92$), $МОС_{25}$ ($r=-0,74$), $МОС_{50}$ ($r=-0,72$), $МОС_{75}$ ($r=-0,67$).

Выводы. При обострении ХОБЛ часто наблюдается ДН (69,5%), при этом у лиц с высоким риском обострений чаще встречается ДН II степени, а показатель SpO_2 статистически ниже, чем в группе низкого риска обострений. У пациентов с высоким риском обострений выявляется более выраженная

гипоксемия, чаще встречается повышенный уровень Cl^- . В исследовании выявлены корреляции между ЧОГ и уровнем K^+ . Обнаруженные закономерности могут говорить о влиянии ЧОГ у больных ХОБЛ на возникновение дисбаланса кислотно-основного состояния, газового и электролитного состава крови. Оценка показателей газов крови, кислотно-основного состояния организма, баланса электролитов должна являться неотъемлемой частью диагностического процесса и ведения пациентов с ХОБЛ, при этом пристального внимания требуют пациенты группы высокого риска обострений.

Прозрачность исследования. Спонсорская поддержка для проведения исследования не предоставлялась. Авторы статьи несут ответственность за предоставление итогового варианта рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Разработка плана и дизайна исследования производилась всеми авторами, внесшими равнозначный вклад в написание рукописи. Окончательный вариант рукописи одобрен всеми авторами. Гонорар за проведение исследования и написание рукописи авторам не выплачивался.

ЛИТЕРАТУРА

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. – 2017, Report. <http://goldcopd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis-management-pre-vention-copd/>
2. Mathers, C.D. Projections of Global Mortality and Burden of Disease from 2002 to 2030 / C.D. Mathers, D. Loncar // PLoS Medicine. – 2006. – Vol. 3, № 11. – P.2011–2030.
3. Survival of chronic hypercapnic COPD patients is predicted by smoking habits, comorbidity, and hypoxemia / T.A.C. Nizet, van den F.J.J. Elshout, Y.F. Heijdra [et al.] // Chest. – 2005. – № 127 (6). – P.1904–1910.
4. Колосов, В.П. Прогнозирование частоты обострений хронической обструктивной болезни легких, сочетанной с ишемической болезнью сердца / В.П. Колосов, В.И. Павленко // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2012. – № 45. – С.35–37.

5. Solanes, G.I. Causes of death and prediction of mortality in COPD / G.I. Solanes, C.P. Casan // *Archivos de Bronconeumología*. – 2010. – № 46 (7). – P.343–346.
6. Brill, S.E. Oxygen therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease / S.E. Brill, J.A. Wedzicha // *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. – 2014. – № 9. – P.1241–1252.
7. Rose, B.D. Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders: 5th Edition / B.D. Rose, T.W. Post. – New York: McGraw-Hill, 2001. – 999 p.
8. Моррисон, В.В. Кислотно-основное состояние. Типовые нарушения кислотно-основного состояния (лекция 2) / В.В. Моррисон, Н.П. Чеснокова, М.Н. Бизенкова // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. – 2015. – № 3-2. – С.273–278.
9. Wedzicha, J.A. Acute COPD exacerbations / J.A. Wedzicha, R. Singh, A.J. Mackay // *Clinics in Chest Medicine*. – 2014. – Vol. 35, № 1. – P.157–163.
10. Баймаканова, Г.Е. Интерпретация показателей газов артериальной крови / Г.Е. Баймаканова // *Пульмонология и аллергология*. – 2013. – № 2. – С.42–45.
11. Plant, P.K. One year period prevalence study of respiratory acidosis in acute exacerbations of COPD: implications for the provision of non-invasive ventilation and oxygen administration / P.K. Plant, J.L. Owen, M.W. Elliott // *Thorax*. – 2000. – Vol. 55, № 7. – P.550–554.
12. Elevated CO₂ selectively inhibits interleukin-6 and tumor necrosis factor expression and decreases phagocytosis in the macrophage / N. Wang, K.L. Gates, H. Trejo [et al.] // *FASEB Journal*. – 2010. – Vol. 24, № 7. – P.2178–2190.
13. Кароли, Н.А. Некоторые механизмы развития легочной гипертензии у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких / Н.А. Кароли // *Терапевтический архив*. – 2005. – № 3. – С.87–93.
14. Европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике (пересмотр 2016) / M.F. Piepoli, A.W. Hoes, S. Agewall [и др.] // *Российский кардиологический журнал*. – 2017. – № 6. – С.7–85.
15. Авдеев, С.Н. Дыхательная недостаточность / С.Н. Авдеев // *Пульмонология и аллергология*. – 2004. – № 1. – С.21–26.
16. Кислородтранспортная функция крови, уровень газотрансмиттеров и прооксидантно-антиоксидантное состояние при хронической обструктивной болезни легких / М.А. Добродей, В.В. Зинчук, Н.В. Глуткина, Ю.А. Шейфер // *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. – 2016. – № 2. – С.92–97.
4. Kolosov VP, Pavlenko VI. Prognozirovanie chastoty obostreniya hronicheskoy obstruktivnoj bolezni legkih, sochetannoj s ishemicheskoy boleznyu serdca [Prediction of the frequency of exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, combined with coronary heart disease]. *Byulleten' fiziologii i patologii dyhaniya* [Bulletin of physiology and respiratory pathology]. 2012; 45: 35-37.
5. Solanes Garcia I, Casan Clara P. Causes of death and prediction of mortality in COPD. *Archivos de Bronconeumología*. 2010; 46 (7): 343-346.
6. Brill SE, Wedzicha JA. Oxygen therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2014; 9: 1241-1252.
7. Rose BD, Post TW. Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders: 5th Edition. New York: McGraw-Hill. 2001; 999 p.
8. Morrison VV, Chesnokova NP, Bizenkova MN. Kislотно-основное состояние; Tipovye narusheniya kislотно-основного sostoyaniya (lekciya 2) [Acid base condition; Typical Acid-Base Disorders (Lecture 2)]. *Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovaniy* [International Journal of Applied and Basic Research]. 2015; 3-2: 273-278.
9. Wedzicha JA, Singh R, Mackay AJ. Acute COPD exacerbations. *Clinics in Chest Medicine*. 2014; 35 (1): 157-163.
10. Bajmakanova GE. Interpretaciya pokazatelej gazov arterial'noj krvi [The Interpretation of arterial blood gases]. *Pul'monologiya i allergologiya* [Pulmonology and Allergology]. 2013; 2: 42-45.
11. Plant PK, Owen JL, Elliott MW. One year period prevalence study of respiratory acidosis in acute exacerbations of COPD: implications for the provision of non-invasive ventilation and oxygen administration. *Thorax*. 2000; 55 (7): 550-554.
12. Wang N, Gates KL, Trejo H, Favoreto SJr, Schleimer RP, Sznajder JI, Beitel GJ, Sporn PH. Elevated CO₂ selectively inhibits interleukin-6 and tumor necrosis factor expression and decreases phagocytosis in the macrophage. *FASEB Journal*. 2010; 24 (7): 2178-2190.
13. Karoli NA. Nekotorye mekhanizmy razvitiya legochnoj gipertonii u bol'nyh hronicheskimi obstruktivnymi zabolevaniyami legkih [Some mechanisms of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Terapevticheskij arhiv* [Therapeutic Archive]. 2005; 3: 87–93.
14. Massimo F Piepoli, Arno W Hoes, Stefan Agewall, Christian Albus, et al. Evropejskie rekomendacii po profilaktike serdechno – sosudistyh zabolevanij v klinicheskoy praktike (peresmotr 2016) [European guidelines for the prevention of cardiovascular disease in clinical practice (2016 revision)]. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal* [Russian Journal of Cardiology]. 2017; 6: 7-85.
15. Avdeev SN. Dyhatel'naya nedostatochnost' [Respiratory failure]. *Pul'monologiya i allergologiya* [Pulmonology and Allergology]. 2004; 1: 21-26.
16. Dobrodej MA, Zinchuk VV, Glutkina NV, Shejfer YuA. Kislород-transportnaya funkciya krvi, uroven' gazotransmitterov i prooksidantno – antioksidantnoe sostoyanie pri hronicheskoy obstruktivnoj bolezni legkih [Contribution of gas transmitters to the oxygen-carrying function of blood and prooxidant and antioxidant state in chronic obstructive pulmonary disease]. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta* [Journal of The Grodno State Medical University]. 2016; 2: 92-97.

REFERENCES

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2017; <http://goldcopd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis-management-pre-vention-copd/>
2. Colin D Mathers, Dejan Loncar. Projections of Global Mortality and Burden of Disease from 2002 to 2030. *PLoS Medicine*. 2006; 3 (11): 2011-2030.
3. Nizet TAC, van den Elshout FJJ, Heijdra YF, van de Ven MJ, Mulder PG, Folgering HT. Survival of chronic hypercapnic COPD patients is predicted by smoking habits, comorbidity, and hypoxemia. *Chest*. 2005; 127 (6): 1904-1910.

УДК 615.015.3.15:546.13.41:616-092.9

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ДОЗ СУЛЬФАТА МАГНИЯ НА СОДЕРЖАНИЕ КАЛЬЦИЯ И ХЛОРА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ КРЫС ОБОЕГО ПОЛА

*А.В. Воронков, А.Ю. Терехов, И.Н. Дьякова, Н.С. Авраменко,
Д.И. Поздняков, С.А. Кулешова*

*Пятигорский медико-фармацевтический институт –
филиал ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России, г. Пятигорск, Россия*

INVESTIGATION FOR THE INFLUENCE OF DIFFERENT MAGNESIUM SULFATE DOSES ON THE CONTENT OF CALCIUM AND CHLORIDE IN BLOOD SERUM OF RATS OF BOTH GENDERS

*A.V. Voronkov, A.Yu. Terekhov, N.I. Dyakova, N.S. Avramenko,
D.I. Pozdnyakov, S.A. Kuleshova*

*Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute –
branch of Volgograd State Medical University, Pyatigorsk, Russian Federation
E-mail: tau200@yandex.ru*

Проведено исследование о влиянии различных доз сульфата магния на содержание кальция и хлора в сыворотке крови крыс обоего пола. В результате исследования установлено, что пероральное введение сульфата магния в дозе 1,7 г/кг приводит к достоверному снижению содержания хлоридов в сыворотке крови крыс-самцов, относительно контрольной группы животных, а в дозе 5 г/кг – к уменьшению концентрации как хлора, так и кальция у крыс обоего пола.

Ключевые слова: магния сульфат, кальций, хлор, токсичность.

Введение. На сегодняшний день обстипационные состояния встречаются достаточно часто. По данным некоторых зарубежных авторов хронический запор встречается у 1,9–27% пациентов в возрасте до 65 лет [3]. У лиц старше 65 лет распространенность данного состояния составляет 12,5–30% [5]. При этом из всех пациентов, страдающих нарушениями стула, лишь 34% обращаются за медицинской помощью [6]. В результате возрастает частота неконтрольного, само-

We have conducted an investigation for the influence of different magnesium sulfate doses on the content of calcium and chloride in blood serum of rats of both genders. As the result of the study, we have established that peroral administration of magnesium sulfate at dose 1.7 g/kg leads to the significant decrease of chlorides content in blood serum of male rats, concerning the control group of animals, and at dose 5 g/kg to the decrease of concentration, chloride as well as calcium in rats of both genders.

Keywords: magnesium sulfate, calcium, chloride, toxicity.

Introduction: At present, obstipation conditions are frequently encountered. According to some foreign authors chronic constipation is encountered in 1.9–27% of patients aged under 65 [3]. People after 65 years have this condition in 12.5–30% of cases [5]. But of all patients with this kind of disorders only 34% call for medical help [6]. As the result the frequency of uncontrollable, self-treatment with depletive agents increase, which often leads to undesirable side effects [4]. As the result of some de-

стоятельного приема пациентами слабительных средств, которые зачастую влекут за собой проявление нежелательных побочных реакций [4]. При этом в результате приема некоторых слабительных средств, в частности сульфата магния, наблюдается высокая частота развития электролитных нарушений [1], что и предопределило цель настоящего исследования.

Целью исследования явилось изучение влияния различных доз сульфата магния на содержание кальция и хлора в сыворотке крови крыс обоего пола.

Материалы и методы исследования. Эксперимент выполнен на аутбредных, половозрелых крысах линии Wistar обоего пола, массой 220–240 грамм. Согласно протоколу исследования было сформировано 3 экспериментальные группы животных (в каждой по 6 самцов и 6 самок) [2]. Крысы первой группы служили контролем. Исследуемый препарат «Магния сульфат, порошок для приготовления раствора для приема внутрь» (ООО «Тульская фармацевтическая фабрика») вводился в 2-х дозировках. Первая доза была близка к максимальной терапевтической с учетом коэффициента пересчета для данного вида животных и составляла – 1,7 г/кг (минимальная доза). Вторая дозировка предполагала выявление возможного токсического действия препарата и составляла 5 г/кг (максимальная доза, трехкратная максимальная терапевтическая доза). При этом контрольная группа крыс получала воду очищенную в эквивалентном количестве. Исследуемый препарат вводился *per os* на протяжении 7-ми дней. На 8-й день всех экспериментальных животных подвергали эвтаназии путем декапитации под хлоралгидратным наркозом (350 мг/кг) и производили забор крови для последующего получения сыворотки (центрифугирование) и определения содержания кальция и хлора.

Концентрацию хлоридов (ммоль/л) измеряли фотометрически с использованием набора реактивов «DiaSys». Принцип метода основан на способности хлоридов высвободить эквивалентное количество тиоционата из тиоционата ртути (II). Тиоционат образует с ионами железа комплекс красного

pletive agents administration, particularly magnesium sulfate, there can be a high frequency of electrolytic defects [1], which determined the purpose of this investigation.

Purpose of the study is to research the impact of different magnesium sulfate doses on the content of calcium and chloride in blood serum of both gender rats.

Materials and methods of the study. The experiment was carried out using outbred reproductive Wistar rats of both gender, weighed 220–240 grams. According to the trials protocol there were 3 experimental animal groups formed (6 male and 6 female rats in each) [2]. The first group rats were taken as control. The drug under study “Magnesium sulfate, powder for solution preparation and internal administration” (“Tula pharmaceutical plant” ltd) was injected in 2 dosages. The first dose was close to the maximum therapeutic, considering calculation factor for these animals, and amounted to 1.7 g/kg (minimum dose). The second dose was to reveal possible toxic action of the drug and amounted to 5 g/kg (maximum dose, triple maximum therapeutic dose). Meanwhile the control group of rats was given a clean water in the same volume. The drug under study was administered *per os* during 7 days. On the 8th day all experimental animals were sacrificed by decapitation under chloral hydrate anesthesia (350 mg/kg) and took a blood sample for further blood serum extraction (centrifuging), and determination of the content of calcium and chloride.

Concentration of chlorides (mmol/l) was calculated by using photometry with DiaSys reagents set. The method's principle is based on the capability of chlorides to free the same quantity of thiocyanate from mercury thiocyanate (II). Thiocyanate together with ferrum ions forms a red color complex, light adsorption of

цвета, светопоглощение которого пропорционально концентрации хлоридов.

Для определения концентрации кальция использовали фотометрический тест, с применением набора реактивов «DiaSys». В нейтральной среде кальций реагирует с арсеназо III, образуя комплекс синего цвета. Интенсивность окраски пропорциональна концентрации кальция. Влияние магния устраняется добавлением 8-гидроксихинолин-5-сульфоновой кислоты. Содержание кальция выражали в ммоль/л. Все определения проведены с использованием системы автоматического биохимического анализатора BS-380 (Mindray).

Результаты опытов обрабатывали методом вариационной статистики. Вычисляли среднее значение и стандартную ошибку среднего значения ($M \pm m$). Полученные данные проверяли на нормальность распределения с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. В случае нормального распределения данных для сравнения средних использовали параметрический t-критерий Стьюдента. При не нормальном распределении результатов эксперимента дальнейшую статистическую обработку данных проводили с использованием U-критерия Манна-Уитни. Для статистической обработки результатов использовали пакет программ «StatPlus 2009».

Результаты

Введение минимальной дозы магния сульфата крысам – самцам привело к достоверному снижению уровня хлора в сыворотке крови, относительно контрольной группы крыс с $105,72 \pm 0,52$ ммоль/л до $103,27 \pm 0,88$ ммоль/л. При этом содержание кальция у животных, получавших минимальную дозу сульфата магния, значимо не отличалось от такового у контрольной группы крыс. 7-дневное пероральное введение магния сульфата в минимальной дозе не привело к достоверным изменениям содержания хлоридов и кальция в сыворотке крови у крыс самок (табл. 1).

which is proportional to the chlorides concentration.

To determine calcium concentration we used photometric text with DiaSys reagents set. In neutral medium, calcium responds to arsenazo III, forming a blue-colored complex. Color intensity was proportional to the calcium concentration. Magnesium influence is eliminated by adding 8-hydroxyquinoline-5-sulphonic acid. Calcium concentration was evaluated in mmol/l. All determinations were done using system of automatic biochemical analyzer BS-380 (Mindray).

The experiments results were processed by the method of variation statistics. The average value and standard error of average value ($M \pm m$). The data obtained were checked on normality of distribution using Kolmogorov-Smirnov's test. In case of normal distribution of data parametric Student's t-criteria was used to compare average values. If distribution of results was abnormal, further statistic processing was done using Mann-Whitney U test. StatPlus 2009 program package was used for statistic processing of the results.

Results

Administration of minimum dose of sulfate to male rats led to significant reduction of chloride level in blood serum, comparing with control group of rats from 105.72 ± 0.52 mmol/l to 103.27 ± 0.88 mmol/l. The calcium content in animals which were given a minimum dose of magnesium sulfate did not differ significantly from the same index in the control group. A week long peroral administration of magnesium sulfate at minimum dose did not led to significant changes of chlorides and calcium content in blood serum of female rats (table 1).

Таблица 1 – Влияние препарата «Магния сульфат, порошок для приготовления раствора для приема внутрь» на содержание ионов хлора и кальция в сыворотке крови экспериментальных животных /
Table 1 – Influence of “Magnesium sulfate, powder for solution preparation and internal administration” drug on the content of chloride and calcium ions in blood serum of experimental animals

Группа / Group	Показатель / Index	Контроль самцы / Control males	Порошок Магния сульфат самцы min доза / Powder of Magnesium sulfate males min dose	Порошок Магния сульфат самцы max доза / Powder of Magnesium sulfate males max dose	Контроль самки / Control females	Магния сульфат самки min доза / Magnesium sulfate fe- males min dose	Порошок Магния сульфат самки max доза / Powder of Magnesium sulfate females max dose
		N=6	N=6	N=6	N=6	N=6	N=6
Хлор (ммоль/л) / Chloride (mmol/l)		105,72±0,52	103,27±0,88*	104,04±0,80	105,33±1,05	103,58±0,96	99,65±0,56*
Кальций (ммоль/л) / Calcium (mmol/l)		2,30±0,03	2,21±0,04	2,11±0,05*	2,41±0,03	2,28±0,05	2,21±0,06*

Примечание: * – достоверно относительно контрольной группы крыс ($P < 0,05$).

Note: * – relevant concerning control group of rats ($P < 0,05$).

При введении максимальной дозы исследуемого препарата наблюдалось снижение содержания хлора обоих изучаемых показателей как у крыс – самцов, так и у крыс – самок. Содержание кальция в группе самцов было на уровне показателей самок и было достоверно ниже, чем показатели контрольной группы животных (табл. 1)

Выводы

Введение магния сульфата в максимальной терапевтической дозе – 1,7 г/кг, в течение 7-ми дней, приводит к достоверному снижению содержания хлоридов в сыворотке крови крыс-самцов, по сравнению с контрольной группой животных.

При введении трехкратной терапевтической дозы наблюдается снижение концентрации кальция у крыс-самцов – на 9%, а у крыс-самок – на 4%. При этом содержание хлоридов, относительно группы контроля снижается и у крыс-самцов, и у крыс-самок.

Таким образом, 3-х кратная терапевтиче-

After the administration of maximum dose of the drug under study there was a reduction of chloride content of both indexes under study, in male rats as well as female rats. The content of calcium in a group of male rats was equal to the female indexes, and it was significantly lower the indexes of control group of animals (table 1).

Conclusions:

Administration of magnesium sulfate at maximum therapeutic dose 1.7 g/kg, during 7 days leads to relevant reduction of chlorides content in blood serum of male rats comparing with control group of animals.

After administration of triple dose there is reduction of calcium concentration in rats – male by 9%, and female by 4%. The content of chlorides, concerning the control group decreases equally in males and females.

Thus, triple therapeutic dose of magnesium

ская доза магния сульфата оказывает негативное влияние на концентрацию хлоридов и кальция в сыворотке крови крыс обоего пола.

sulfate negatively influence the chlorides and calcium concentration in blood serum of both gender rats.

Библиографический список

1. Creytens G. Le Lactulose dans le traitement de la constipation chronique et l'abus des laxatives // *Ars Med.* – 1980. – Vol. 35. – P. 737–757.
2. Hallmann F. Toxicity of commonly used laxatives // *Med. Sci. Monit.* 2000. Vol. 6(3): P. 618–628.
3. Panesar P.S., Kumari S. Lactulose: production, purification and potential application // *Biotechnol. Adv.* 2011. Vol. 29 (6): P. 940–946158.
4. Neims D.M., McNeill J., Giles T.R., Todd F. Incidence of laxative abuse in community and bulimic populations: a descriptive review // *Int. J. Eat. Disord.* 1990. Vol.17: P. 211–228.
5. Лузина Е.В. Безопасность использования слабительных средств // *Российский медицинский журнал.* – 2014. – №5. – С. 41–44.
6. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / Под ред. А.Н. Миронова. – М.: Гриф и К, 2012. – Ч. I. – 944 с.

References

1. Creytens G. Le Lactulose dans le traitement de la constipation chronique et l'abus des laxatifs. *Ars Med.* 1980, 35: 737–57.
2. Hallmann F. Toxicity of commonly used laxatives. *Med. Sci. Monit.* 2000; Vol. 6(3): P. 618–628.
3. Panesar P.S., Kumari S. Lactulose: production, purification and potential applications. *Biotechnol. Adv.* 2011; 29 (6): 940–946158.
4. Neims D.M., McNeill J., Giles T.R., Todd F. Incidence of laxative abuse in community and bulimic populations: a descriptive review. *Int. J. Eat. Disord.* 1995, 17: 211–228.
5. Luzina E.V. Bezopasnost' ispol'zovaniia slabitel'nykh sredstv [Safety of depletory agents implementation], *Rossiiskii meditsinskii zhurnal* [Russian medicine journal], 2014, no. 5, pp. 41–44.
6. Rukovodstvo po provedeniiu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv. Chast' pervaya Pod red. A.N. Mironova [Guidelines for preclinic studies of drugs conduction, Part 1, under direction of A.N. Mironov], M.: Grif i K, 2012, p 944.

* * *

Voronkov Andrey Vladislavovich – доктор медицинских наук, доцент, заместитель директора Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России по учебно-воспитательной работе, заведующий кафедрой фармакологии с курсом клинической фармакологии. Область научных интересов: поиск веществ, обладающих эндотелиопротективной активностью; разработка путей фармакологической коррекции состояний, возникающих у лиц, испытывающих постоянное экстремальное физическое и психоэмоциональное напряжение, в том числе в спорте высоких достижений; правовые аспекты спортивной

* * *

Voronkov Andrey Vladislavovich – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor. Deputy Director of Pyatigorsk Medical Institute for academic work. Head of Pharmacology Chair with Clinic Pharmacology Course. Area of expertise: search for substances with endothelium protective action; working out of ways for pharmacological correction of conditions of people with constant extreme physical and psychoemotional exertions, including the sport of records; legal aspects of sport medicine; innovative approaches in postgraduate education. E-mail: a.v.voronkov@pmedpharm.ru

Terekhov Alexandr Yurievich – Candidate

медицины; инновационные подходы в сфере постдипломного образования специалистов. Электронная почта: a.v.voronkov@rmedpharm.ru

Терехов Александр Юрьевич – кандидат фармацевтических наук, доцент, заведующий кафедрой патологии. Область научных интересов: изучение общетоксического действия биологически активных веществ. Электронная почта: tau200@yandex.ru

Дьякова Ирина Николаевна – кандидат фармацевтических наук, доцент, доцент кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии. Область научных интересов: изучение общетоксического действия биологически активных веществ. Электронная почта: irochkadyakova@mail.ru

Авраменко Наталья Сергеевна – кандидат фармацевтических наук, старший преподаватель кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии. Область научных интересов: изучение общетоксического действия биологически активных веществ.

Поздняков Дмитрий Игоревич – аспирант кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии. Область научных интересов: поиск веществ, обладающих эндотелиопротекторными свойствами. Электронная почта: pozdniakow.dmitry@yandex.ru

Кулешова Светлана Анатольевна – кандидат фармацевтических наук, доцент, доцент кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии. Область научных интересов: исследование биологической активности веществ синтетического и растительного происхождения.

of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor. Head of Pathology Department. Area of expertise: Study for general toxic action of biologically active substances. E-mail: tau200@yandex.ru

Dyakova Irina Nikolayevna – Candidate of Pharmaceutical Sciences. Associate Professor. Assistant Professor at the Chair of Pharmacology with Clinic Pharmacology course. Area of expertise: Study for general toxic action of biologically active substance. E-mail: irochkadyakova@mail.ru

Avramenko Natalya Sergeyevna – Candidate of Pharmaceutical Sciences. Senior lecturer of the Chair of Pharmacology with Clinic Pharmacology Course. Area of Expertise: Study for general toxic action of biologically active substance.

Pozdnyakov Dmitry Igorevich – Postgraduate student of the Chair of Pharmacology with Clinic Pharmacology Course. Area of expertise: search for substances with endothelium protective action. E-mail: pozdniakow.dmitry@yandex.ru

Kuleshova Svetlana Anatolyevna – Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor. Assistant Professor at the Chair of Pharmacology with Clinic Pharmacology Course. Area of expertise: Study for biological activity of synthetic and plant origin substances.

УДК 611-018.54

Е.А. Лейтес, Н.В. Тимошкина

Спектрофотометрическое определение калия, натрия и кальция в сыворотке крови

E.A. Leytes, N.V. Timoshkina

Spectrophotometric Determination of Potassium, Sodium and Calcium in Blood Serum

Цели работы – определение содержания калия, натрия и кальция в сыворотке крови жителей Барнаула и анализ полученных данных. Установлены сезонные колебания количества этих веществ, а также различия в их содержании в зависимости от пола и возраста.

Ключевые слова: колориметрический метод, спектрофотометрия, образование окрашенных комплексов.

Калий, натрий и кальций, относящиеся к макроэлементам, поскольку их содержание больше, чем 0,01% от массы тела, выполняют важные функции в организме. Так, натрий и калий участвуют в проведении нервного импульса, в поддержании осмотического давления и буферности биологических жидкостей, а также коллоидных свойств тканей. Кальций наряду с магнием и фосфором выполняет пластическую функцию, участвует в минеральном обмене веществ, является важным фактором свертывания крови, воздействует на секрецию гормонов и образование ферментов и биологически активных веществ.

Поступают данные вещества с пищей, водой, лекарственными препаратами, выделяются главным образом в виде солей и ионов. Изменение содержания этих элементов в организме может привести к различным нарушениям.

Целями данной работы являются определение содержания калия, натрия и кальция в сыворотке крови жителей Барнаула и анализ полученных данных.

Для нахождения концентрации калия и натрия в настоящее время применяют две основные группы методов: способы пламенной фотометрии и ионометрическое (потенциометрическое) определение. При проведении отдельных исследований также используются способ атомно-абсорбционной спектрофотометрии, методы рентгеновской спектроскопии и нейтронно-активационного анализа [1, с. 205].

Химические методы исследования содержания ионизированного и общего кальция в сыворотке (плазме) крови можно разделить на две большие группы: прямые и непрямые, состоящие в предварительном осаждении кальция в виде труднорастворимых в воде

The work has a purpose to determine contents of potassium, sodium and calcium in blood serum of Barnaul townspeople and analyze the findings.

Seasonal fluctuations in contents of these substances and difference in their contents depending on sex and age are established.

Key words: colorimetric method, spectrophotometry, formation of coloured complexes.

соединений. Методы последней группы отличаются плохой воспроизводимостью результатов, большой трудоемкостью, многочисленными источниками ошибок, обусловленными необходимостью многократного промывания осадка, его высушивания, прокаливания, растворения в минеральных кислотах и т.д. В связи с этим несравненно больший интерес представляют прямые методы определения уровня общего кальция: колориметрические, флюориметрические, пламенно-фотометрические, титриметрические (комплексометрические), а также способ атомно-абсорбционной спектроскопии [2, с. 13; 3, с. 106; 4, с. 12; 5, с. 2386; 6, с. 82].

Для нахождения содержания калия, натрия и кальция в крови в клинико-лабораторной практике применяется колориметрический метод. Используются методики определения микроэлементов по ГОСТу.

Суть определения содержания калия состоит в том, что его ионы, введенные в реакционную смесь, образуют стабильную суспензию (стандартный раствор калия, тетрафенилборат и NaOH). Мутность пропорциональна концентрации ионов калия. Все реагенты полностью готовы к употреблению и стабильны в течение 12 мес. при комнатной температуре в плотно закрытой посуде в темноте. Перед фотометрированием пробы взбалтывают и измеряют оптическую плотность опытной и калибровочной проб против контрольной пробы в кюветках с толщиной поглощающего слоя 1 см (5 мм) при длине волны 578 нм (ФЭК 590 нм).

Натрий, содержащийся в образце, осаждается уранилацетатом магния. Уранил-ионы, оставшиеся в растворе, образуют окрашенный комплекс с тиогликолятом. Концентрация натрия пропорциональна разности между контрольной и опытной пробами (уранилацетат,

Результаты исследования образцов крови на содержание в ней калия, натрия и кальция у жителей Центрального и Железнодорожного районов Барнаула (данные за 2006 г.)

Месяц	Количество, чел.	Мужчины			Количество, чел.	Женщины		
		K ⁺ , ср. знач., ммоль/л	Na ⁺ , ср. знач., ммоль/л	Ca ²⁺ , ср. знач., ммоль/л		K ⁺ , ср. знач., ммоль/л	Na ⁺ , ср. знач., ммоль/л	Ca ²⁺ , ср. знач., ммоль/л
Январь	18	4,05	141	2,34	23	3,87	142	2,31
Февраль	21	4,03	141	2,28	26	3,86	142	2,12
Март	17	3,93	141	2,23	29	3,84	142	2,08
Апрель	15	3,90	140	2,27	31	3,79	141	2,17
Май	19	3,96	141	2,34	27	3,91	142	2,30
Июнь	18	4,08	142	2,53	30	3,95	142	2,49
Июль	20	4,11	144	2,67	31	3,97	145	2,61
Август	21	4,14	145	2,76	29	4,01	145	2,72
Сентябрь	25	4,18	145	2,85	33	4,03	146	2,64
Октябрь	24	4,13	144	2,59	30	3,96	145	2,50
Ноябрь	22	4,09	142	2,43	27	3,93	144	2,43
Декабрь	20	4,07	142	2,39	26	3,89	143	2,38
Сумма	240				342			

ацетат магния, тиогликолят аммония, стандартный раствор натрия). Все реагенты полностью готовы к употреблению и стабильны в течение 12 мес. при комнатной температуре в плотно закрытой посуде в темноте. После окончания инкубации измеряют оптическую плотность опытной и калибровочной проб против контрольной пробы в кюветках с толщиной поглощающего слоя 10 мм (5 мм) при длине волны 365 или 405 нм.

Кальций в щелочной среде образует окрашенный комплекс с о-крезолфталеин комплексом. Интенсивность окраски пропорциональна концентрации кальция в пробе (буферный раствор (pH 10,7, боратный буфер и глицин), хромоген (о-крезолфталеин комплексон, 8-гидроксихинолин), стандартный раствор кальция). Все реагенты полностью готовы к употреблению и стабильны в течение 6 мес. при комнатной

Таблица 2

Результаты исследования образцов крови на содержание в ней калия, натрия и кальция у жителей Центрального и Железнодорожного районов Барнаула (данные за 2007 г.)

Месяц	Количество, чел.	Мужчины			Количество, чел.	Женщины		
		K ⁺ , ср. знач., ммоль/л	Na ⁺ , ср. знач., ммоль/л	Ca ²⁺ , ср. знач., ммоль/л		K ⁺ , ср. знач., ммоль/л	Na ⁺ , ср. знач., ммоль/л	Ca ²⁺ , ср. знач., ммоль/л
Январь	18	4,03	141	2,29	21	3,84	142	2,23
Февраль	19	3,91	141	2,25	22	3,86	142	2,09
Март	15	3,89	140	2,22	25	3,81	142	2,05
Апрель	17	3,79	138	2,29	27	3,72	140	2,15
Май	21	3,96	141	2,36	29	3,88	142	2,26
Июнь	18	4,08	143	2,42	23	3,91	143	2,38
Июль	15	4,09	144	2,57	26	3,98	145	2,55
Август	16	4,15	144	2,82	27	3,98	145	2,64
Сентябрь	21	4,17	145	2,76	25	3,99	146	2,58
Октябрь	23	4,11	143	2,52	27	3,92	144	2,46
Ноябрь	20	4,06	142	2,38	26	3,85	144	2,36
Декабрь	18	4,03	142	2,32	29	3,83	143	2,29
Сумма	221				307			

Результаты исследования образцов крови на содержание в ней калия, натрия и кальция у жителей Центрального и Железнодорожного районов Барнаула (данные за 2008 г.)

Месяц	Количество, чел.	Мужчины			Количество, чел.	Женщины		
		K ⁺ , ср. знач., ммоль/л	Na ⁺ , ср. знач., ммоль/л	Ca ⁺² , ср. знач., ммоль/л		K ⁺ , ср. знач., ммоль/л	Na ⁺ , ср. знач., ммоль/л	Ca ⁺² , ср. знач., ммоль/л
Январь	20	4,02	141	2,27	24	3,81	142	2,21
Февраль	21	3,91	141	2,23	26	3,80	142	2,07
Март	23	3,83	141	2,20	29	3,79	142	2,03
Апрель	20	3,79	138	2,27	30	3,70	140	2,13
Май	19	3,92	141	2,34	30	3,86	143	2,24
Июнь	22	4,05	144	2,40	27	3,89	144	2,36
Июль	24	4,07	144	2,55	29	3,96	145	2,53
Август	24	4,12	144	2,80	31	3,97	145	2,62
Сентябрь	26	4,15	145	2,74	32	3,98	146	2,56
Октябрь	23	4,10	143	2,50	32	3,90	144	2,44
Ноябрь	21	4,05	142	2,36	30	3,83	144	2,34
Декабрь	21	4,01	142	2,30	27	3,82	143	2,26
Сумма	264				347			

температуре. Измеряют оптическую плотность опытной и калибровочной проб против контрольной пробы в кюветках с толщиной поглощающего слоя 5 мм (1 см) при длине волны 570 нм (ФЭК 540–590 нм).

С использованием этих методик исследованы образцы крови на содержание в ней калия, натрия и кальция у жителей Центрального и Железнодорожного районов Барнаула в 2008 г. (табл. 3). Отмечены некоторые изменения в сезонных уровнях натрия, калия и кальция, различия в содержании макроэлементов у мужчин и женщин и по возрастным категориям. С целью выяснения, имеют ли место определенные особенности и в другие годы, проанализирован массив данных за 2006 и 2007 гг. (табл. 1, 2). Подобная статистическая обработка данных ранее не проводилась, поэтому представляла интерес.

Анализ данных показывает, что концентрация калия и натрия в сыворотке крови минимальна в апреле и достигает максимума к августу–сентябрю. Наименьшее содержание кальция в сыворотке крови в марте, а наибольшее – в августе–сентябре. Уровень всех определяемых веществ снижается к весне и минимален в феврале–апреле, а максимален – в августе–сентябре. Эти колебания в содержании веществ могут быть связаны, во-первых, с потреблением пищи, которая к весне бедна витаминами и минеральными веществами, во-вторых, с водно-электролитическим балансом.

Еще Гиппократ и Гельвеций подметили взаимосвязь функций организма человека и сезонов года. Древневосточная медицина также обращала внимание на особенности сезонного проявления функций

некоторых органов у людей. В настоящее время в результате многочисленных исследований установлено, что уровень основного обмена веществ достигает максимума в конце весны и в начале лета.

Во время пика летней жары показатели обменных процессов снижаются, осенью несколько возрастают, а зимой достигают минимального уровня. Известно, что общее содержание воды в организме человека составляет 60–65% от массы тела, т.е. приблизительно 40–45 л (если масса тела 70 кг); 2/3 общего количества воды приходится на внутриклеточную жидкость, 1/3 – на внеклеточную. Часть внеклеточной воды находится в сосудистом русле (5% от массы тела), большая часть – вне сосудистого русла – это межклеточная (интерстициальная), или тканевая, жидкость (15% от массы тела).

Кроме того, различают «свободную воду», составляющую основу внутри- и внеклеточной жидкости, и воду, связанную с различными соединениями («связанная вода»).

Примерно недельную цикличность обнаруживают в нашем организме кровяное давление, мышечная сила, концентрация в крови лейкоцитов и эритроцитов. К мысли о существовании биоритмов в живой природе Земли люди, бесспорно, пришли, наблюдая за поведением Луны – вечной спутницы нашей планеты. Влияя на гравитационное и магнитное поле Земли, Луна в своем движении по орбите изменяет соотношение между свободной и связанной формами воды в организме человека. На базе изучения влияния Луны на живую природу Земли возникло новое направление в биологии – селенобиология. Важный

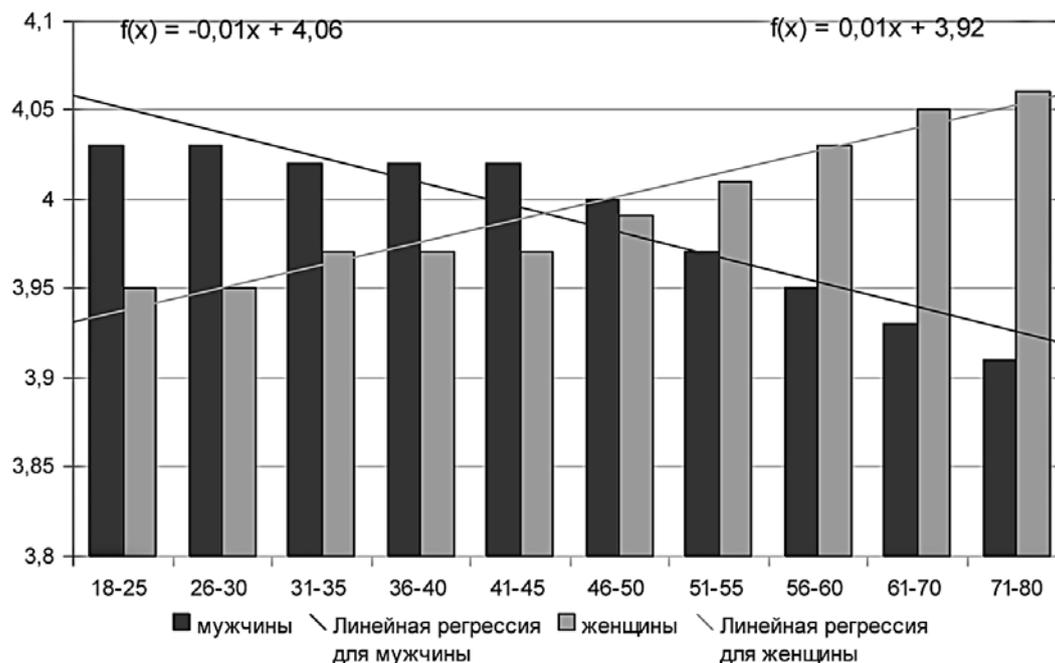


Рис. 1. Диаграмма содержания калия в сыворотке крови по возрасту

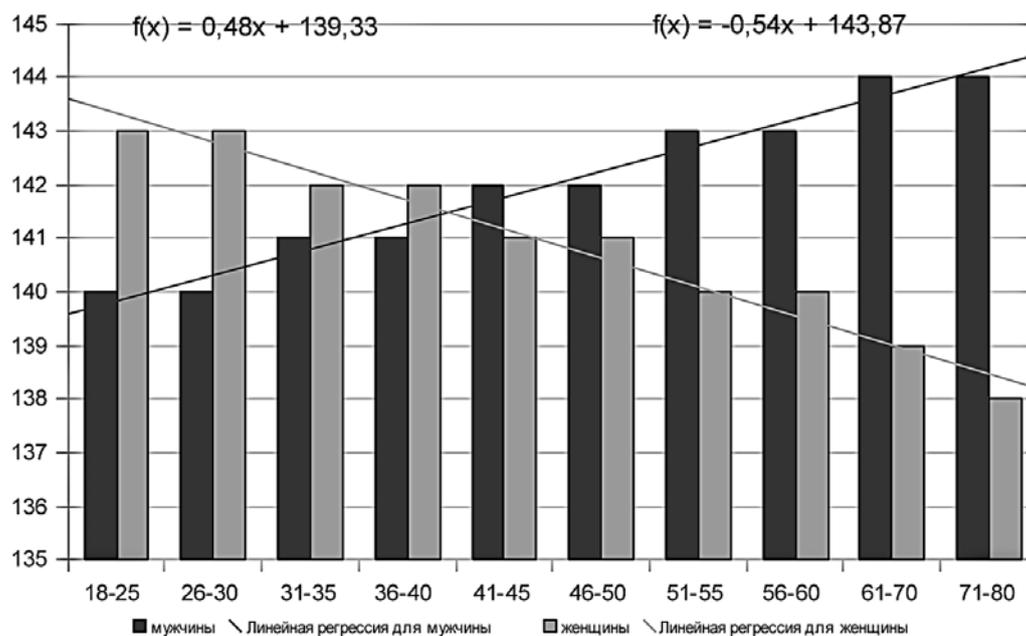


Рис. 2. Диаграмма содержания натрия в сыворотке крови по возрасту

вклад в ее становление внес С. Аррениус, автор теории электролитической диссоциации. На основании анализа накопленных данных С. Аррениус установил месячную периодичность во вспышках бронхита и бронхиальной астмы, эпилепсии, периодичность рождений и смертей в различных частях земного шара. Список заболеваний, которые носят циклический характер, весьма обширен. Среди органов, которые поражаются циклическими заболеваниями, нужно назвать лимфатические узлы, костный мозг, суставы, желудок и двенадцатиперстную кишку, почки, глаза,

кожу. Циклический характер носят также отеки, мигрень, нервные расстройства.

Кроме сезонных колебаний в содержании калия, натрия и кальция, можно отметить также различие в нем по половому признаку. Уровень калия и кальция в сыворотке крови выше у мужчин, а натрия – у женщин. Общее содержание калия в организме зависит в основном от мышечной массы: у женщин оно меньше, чем у мужчин.

Из полученных данных также следует, что содержание калия и натрия меняется с возрастом. После

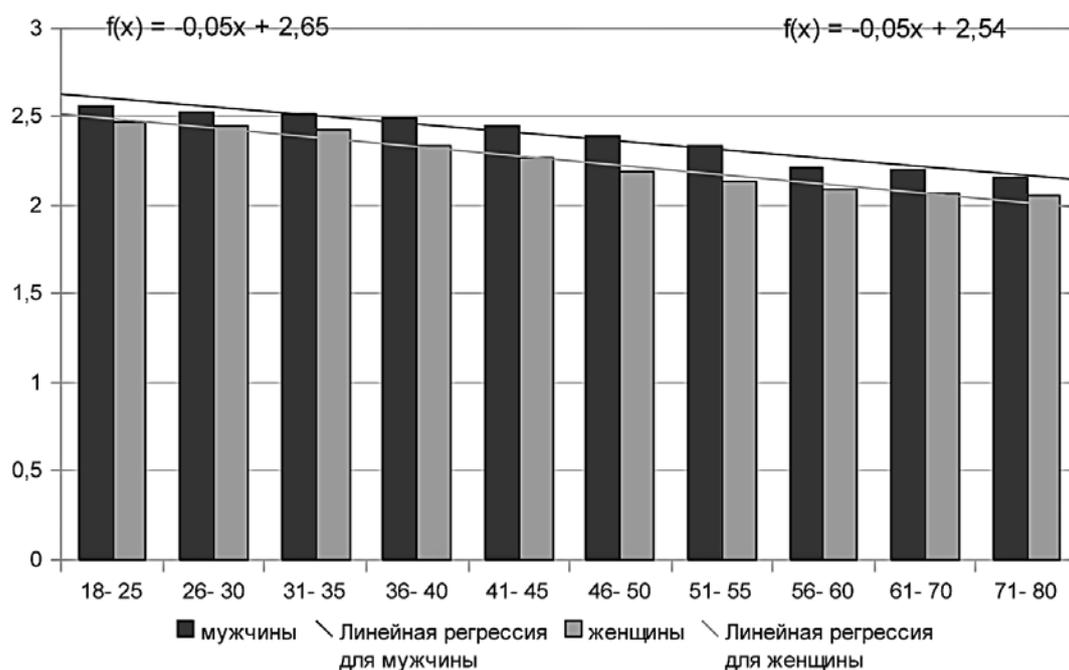


Рис. 3. Диаграмма содержания кальция в сыворотке крови по возрасту

50 лет у мужчин снижается содержание калия (рис. 1), а концентрация натрия, наоборот, возрастает, что заметно на диаграмме (рис. 2). У женщин после 45 лет видна обратная зависимость – увеличение содержания калия (рис. 1) и снижение уровня натрия (рис. 2). Это может быть связано с физиологическим старением организма (изменением гормонального фона). Взаимосвязь этих макроэлементов прослеживается в том, что снижение концентрации калия приводит к повышению уровня натрия в организме и наоборот.

Содержание кальция в крови уменьшается с возрастом, что видно на диаграмме (рис. 3). У женщин с 40–45 лет начинаются изменения гормонального фона, что и приводит к снижению кальция в крови и в организме в целом. Кальций находится в прямой зависимости от выработки гормонов. У мужчин этот процесс проходит позднее, чем у женщин, – с 50–55 лет. Полученные данные содержания калия, натрия и кальция в сыворотке крови жителей Железнодорожного и Центрального районов Барнаула сравнили с нормальными показателями этих макроэлементов (табл. 4).

Из таблицы 4 видно, что среднее значение полученных данных содержания калия, натрия и кальция

в сыворотке крови жителей Железнодорожного и Центрального районов Барнаула входит в нормальный интервал среднестатистических значений по России. В отдельных случаях отмечено, что при снижении концентраций калия и натрия отмечается обострение таких заболеваний, как гипертоническая болезнь, инфаркт, нарушения мозгового кровообращения, неврозы, шизофрения и многих других. Снижение кальция в крови приводит к развитию остеопороза, артритов и артрозов, ломкости костей и др.

Таким образом, проведенные определения содержания калия, натрия и кальция в сыворотке крови жителей Центрального и Железнодорожного районов Барнаула колориметрическим методом показали следующее:

1. Сезонную зависимость содержания калия, натрия и кальция в сыворотке крови на основании статистических данных за 2006–2008 гг. Минимальная концентрация калия, натрия и кальция в сыворотке крови приходится на март–апрель, а максимальная – на август–сентябрь, что связано с водно-электролитическим балансом и особенностями питания в течение года.

Таблица 4

Сравнительные данные показателей крови жителей Железнодорожного и Центрального районов Барнаула

Макроэлемент	Нормальные показатели	Среднее значение	
		мужчины	женщины
Калий, ммоль/л	3,6–5,5	4,02	3,88
Натрий, ммоль/л	135–150	142	143
Кальций, ммоль/л	2,02–2,6	2,43	2,34

2. Различие в содержании калия, натрия и кальция в сыворотке крови по половому признаку. Уровень калия и кальция выше у мужчин, а натрия – у женщин.

3. Подтверждено возрастное уменьшение содержания кальция в сыворотке крови, что объясняется снижением интенсивности выработки гормонов. На основании данных по Центральному и Железнодорожному районам Барнаула выявлено, что у женщин этот процесс начинается с 40–45 лет, а у

мужчин – с 50–55 лет. Установлено также возрастное изменение в содержании калия и натрия в сыворотке крови жителей исследуемых районов. После 50 лет у мужчин снижается содержание калия, а уровень натрия возрастает. У женщин после 45 лет имеется обратная тенденция: увеличение содержания калия и уменьшение концентрации натрия, что может быть связано с физиологическим старением организма человека.

Библиографический список

1. Фролов Ю.П. Современные методы биохимии. – Самара, 2003.

2. Браунштейн А.Е. На стыке химии и биологии. – М., 1987.

3. Современные методы в биохимии / под общ. ред. В.Н. Ореховича. – М., 1994. – Т. 1.

4. Газарян Н.Г., Тарантул В.З. Биотехнологии за рубежом. – М., 1990.

5. Lawrence A.H., Macnel J.P. Contemporary methods of biochemistry // *Analyt. Chem.* – 1982. – Vol. 54, n. 13.

6. Бунева В.Н. Биохимия : учеб. пособие. – Новосибирск, 2005.

УДК 577.118:616.72–007.248

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭЛЕМЕНТНОГО СОСТАВА ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ И СИНОВИАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ ПРИ ОСТЕОАРТРИТЕ

И. В. КОКТЫШ¹⁾, А. М. БАШУРА¹⁾, В. Т. КОКТЫШ²⁾, Е. И. ВЕНСКАЯ³⁾, А. С. СКОРОБОГАТОВА³⁾

¹⁾Международный государственный экологический институт имени А. Д. Сахарова, Белорусский государственный университет, ул. Долгобродская, 23/1, 220070, г. Минск, Беларусь

²⁾11-ая городская клиническая больница г. Минска, ул. Корженевского, 4, 220108, г. Минск, Беларусь

³⁾Институт биофизики и клеточной инженерии Национальной академии наук Беларуси, ул. Академическая, 27, 220072, г. Минск, Беларусь

Исследовано содержание остеоассоциированных микроэлементов (кальция, цинка, железа и меди) в периферической крови и синовиальной жидкости у 26 пациентов с подтвержденными клиническими и рентгенологически признаками остеоартрита. Определение содержания микроэлементов проводили методом атомно-эмиссионной спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой. Установлено статистически значимое снижение концентрации железа ($p=0,01$) и повышение кальция ($0,003$), цинка ($p=0,01$) в периферической крови у пациентов с остеоартритом. В то же время при остеоартритах в синовиальной жидкости установлены статистически значимое повышение концентрации железа ($p=0,01$) и снижение концентрации кальция ($p=0,01$) и цинка ($p=0,02$). При гонартрозе обнаружена прямая умеренная корреляционная зависимость между степенью развития остеоартрита и концентрацией кальция в периферической крови ($R_s=0,66$, $p<0,001$). Выявлена статистически значимая отрицательная умеренная корреляционная зависимость между концентрацией железа в периферической крови и степенью развития остеоартрита при гонартрозе ($R_s=-0,57$, $p<0,03$). Анализ микроэлементного состава синовиальной жидкости и периферической крови можно использовать в комплексной диагностике пациентов с деформирующими заболеваниями суставов.

Ключевые слова: остеоартрит; гонартроз; коксартроз; микроэлементы; кальций; цинк; медь; железо; периферическая кровь; синовиальная жидкость.

Благодарность: Работа выполнена в рамках НИР «Исследовать нарушения микроэлементного состава и aberrантную экспрессию микроРНК при деформирующих заболеваниях суставов в условиях высокой антропогенной нагрузки» (№ госрегистрации 20191142) ГПНИ «Природопользование и экология», подпрограммы «Радиация и природные системы».

Образец цитирования:

Коктыш ИВ, Башура АМ, Коктыш ВТ, Венская ЕИ, Скоробогатова АС. Исследование элементного состава периферической крови и синовиальной жидкости при остеоартрите. Журнал Белорусского государственного университета. Экология. 2020;4:52–58.
<https://doi.org/10.46646/2521-683X/2020-4-52-58>

For citation:

Koktysh IV, Bashara AM, Koktysh VT, Venskaya EI, Skarabahatava AS. Microelement composition investigation in peripheral blood and synovial fluid in osteoarthritis. Journal of the Belarusian State University. Ecology. 2020;4:52–58. Russian.
<https://doi.org/10.46646/2521-683X/2020-4-52-58>

Авторы:

Ирина Владимировна Коктыш – кандидат биологических наук; заведующий лабораторией экологической биотехнологии.
Анастасия Михайловна Башура – магистрант факультета экологической медицины.

Виталий Тадеушевич Коктыш – врач травматолог-ортопед реабилитационного отделения № 4 11-ой городской клинической больницы г. Минска.

Елена Игоревна Венская – научный сотрудник Института биофизики и клеточной инженерии.

Александра Сергеевна Скоробогатова – кандидат биологических наук; ученый секретарь.

Authors:

Irina V. Koktysh, PhD (biology); head of environmental biotechnology laboratory.

drkoktysh@gmail.com

Anastasia M. Bashura, master's student at the faculty of environmental medicine.

anstashion1998@gmail.com

Vitaliy T. Koktysh, traumatologist-orthopedist of the rehabilitation department No. 4 of the 11th city clinical hospital in Minsk.

drkoktysh@gmail.com

Elena I. Venskaya, researcher at the institute of biophysics and cell engineering.

elv0719@gmail.com

Alexandra S. Skarabahatava, PhD (biology); scientific secretary of the institute of biophysics and cell engineering.

sas.alesya@gmail.com

MICROELEMENT COMPOSITION INVESTIGATION IN PERIPHERAL BLOOD AND SYNOVIAL FLUID IN OSTEOARTHRITIS

I. V. KOKTYSH^a, A. M. BASHARA^a, V. T. KOKTYSH^b, E. I. VENSKAYA^c, A. S. SKARABAHATAVA^c

^aInternational Sakharov Environmental Institute, Belarusian State University,
23/1 Dauhabrodskaja Street, Minsk 220070, Belarus

^b11 Minsk city clinical hospital,
4 Karzhaneŭskaha Street, Minsk 220108, Belarus

^cInstitute of Biophysics and Cell Engineering, National Academy of Sciences of Belarus,
27 Akademičnaja Street, Minsk 220072, Belarus

Corresponding author: I. V. Koktysh (drkoktysh@gmail.com)

It was determined the content of osteo-associated trace elements Ca, Zn, Cu, Fe in the peripheral blood and synovial fluid in patients with confirmed clinical and radiological signs of osteoarthritis. The determination of trace elements was carried out by the ICP AES method. There were found a statistically significant iron concentration decrease ($p = 0,01$) and an increase of calcium (0,003) and zinc ($p = 0,01$) in the peripheral blood in patients with osteoarthritis. At the same time, there were established in a study of the concentration of trace elements in the synovial fluid, a statistically significant increase of iron concentration ($p = 0,01$) and a decrease in the concentration of calcium ($p = 0,01$) and zinc ($p = 0,02$). A direct correlation was found between the degree of osteoarthritis and the concentration of calcium in peripheral blood ($R_s = 0,66$, $p < 0,001$) in gonarthrosis. Statistically significant negative correlation was found between the iron concentration in the peripheral blood and the degree of osteoarthritis in gonarthrosis ($R_s = -0,57$, $p < 0,03$). Analysis of the microelement composition of synovial fluid and peripheral blood can be used in the complex diagnosis of patients with deforming joint diseases.

Keywords: Osteoarthritis; gonarthrosis; coxarthrosis; trace elements; calcium; zinc; copper; iron; peripheral blood; synovial fluid.

Acknowledgements. The study was conducted within the framework of the research work «Investigate violations of the microelement composition and microRNA aberrant expression in deforming diseases of the joints under conditions of high anthropogenic load» (No 20191142), the State program of scientific research «Natural resources and ecology», subprogram «Radiation and natural systems».

Введение

Усиливающиеся неблагоприятные воздействия урбанизированной среды на организм человека, демографические изменения, вызванные быстрым старением населения, привели к росту заболеваемости деформирующих заболеваний суставов. Остеоартрит является доминирующей проблемой в ревматологии и ортопедии, опережая по распространённости ревматоидный артрит. Остеоартрит рассматривается как воспалительно-дегенеративное заболевание, при котором поражаются все структуры сустава. Поражение суставного хряща и субхондральный костей связаны с развитием и активностью остеокластов. Эти изменения ведут к дисфункции сустава, а на более поздних стадиях – к его полному разрушению. Остеоартрит является мультифакториальным заболеванием, основными факторами риска развития которого являются женский пол и возраст после 45–50 лет, избыточная масса тела, а также генетические факторы и травмы различного генеза [1]. В последнее время нарушение микроэлементного состава рассматривается как один из этиологических факторов развития остеоартрита.

Микроэлементы могут играть роль кофакторов, участвующих в процессах артикулярного воспаления. Цинк, медь, железо, кальций являются обязательными компонентами в различных ферментных системах, участвуют в функционировании про- и антиоксидантных систем, оказывают влияние на течение воспаления в организме человека [2]. Изменения в микроэлементном составе костной ткани могут вызвать различные дегенеративные изменения и переломы, увеличить риск резорбции кости [3].

Медь является кофактором фермента лизилоксидазы, выполняющего функцию сшивания коллагена и эластина. Медь входит в состав цитохромоксидазы, тироназы и других белков. Их биологическая роль связана с процессами гидроксирования, переноса кислорода, электронов и окислительного катализа. Около 95 % меди в организме присутствует в составе гликопротеина крови церулоплазмينا, который играет важнейшую роль в механизмах антиоксидантной защиты [3–4]. Недостаток меди в цепи реакций метаболизма приводит к естественному для здорового организма синтезу соединительной ткани. Дефекты эластина и соединительной ткани сосудов и синтеза скелетного коллагена, наблюдаемые у лишенных меди особей различных видов, являются следствием сопутствующего снижения аминоксидазной активности в тканях [5]. Избыток меди приводит к ее накоплению в костной ткани, подавлению остеобластической

и остеокластической функции, изменениям в суставной хряще и приводит к нарушению гомеостаза всего сустава [6]. Медь подавляет функции остеобластов и остеокластов, вызывая сниженный обмен костной ткани [7].

Кальций участвует в минерализации костной ткани. Диеты, содержащие недостаточное количество кальция, могут привести к низкой минеральной плотности кости, что может иметь последствия для здоровья костной ткани, особенно риск развития остеопороза, в более позднем возрасте. У большинства пациентов с костно-мышечной патологией наблюдается недостаток кальция в рационе, что приводит к низкой минеральной плотности кости и прогрессирование заболеваний. Устойчивое повышение внутриклеточного кальция приводит к гибели клеток, которая не контролируется регуляторами апоптоза [8].

Цинк стимулирует пролиферацию и дифференцировку остеобластов, регулирует активность витамина D и предотвращает резорбцию костной ткани [7]. Помимо этого, цинк способствует повышению интенсивности распада жиров, что проявляется уменьшением содержания жира в печени. Также, следует отметить, что цинк блокирует апоптоз клеток различного происхождения и его эффект связан преимущественно с блокадой активности кальция и магния [9]. Дефицит цинка и его тесная связь с гормонами и ферментными системами объясняет его влияние на углеводный, жировой и белковый обмен веществ и на окислительно-восстановительные процессы, что приводит к развитию остеоартрита и остеопороза [10]. Другие микроэлементы могут взаимодействовать с цинком и тем самым влиять на метаболизм кости. Например, повышение концентрации цинка может усугубить костные поражения, вызванные низким содержанием меди, но при этом ослабить токсические эффекты на скелет кадмия, ванадия, германия, селена и алюминия.

Некоторые исследования подтверждают влияние изменения концентрации железа на развитие костно-мышечной патологии. Серьезное снижение концентрации железа отрицательно сказывается на функционировании костей, однако умеренный дефицит данного элемента не является причиной развития остеоартрита. Недостаток железа снижает активность пропилгидроксилазы, поскольку железо выступает для нее в роли кофактора. Пропилгидроксилаза гидроксилирует белки, которые подвергаются протеосомной деградации [11]. Таким образом, уменьшение активности этого фермента повышает стабильность и активность транскрипционных факторов.

Информативными маркерами воздействия микроэлементов на ранней стадии клинической диагностики микроэлементозов принято считать цельную кровь и синовиальная жидкость, которые депонируют и накапливают микро- и макроэлементы.

Цель исследования: установить особенности содержания микроэлементов (цинка, меди, железа и кальция) в периферической крови и синовиальной жидкости при остеоартритах для определения экологических факторов риска развития данной патологии.

Материалы и методы исследования

Материалом исследования послужили синовиальная жидкость и периферическая кровь с информированного согласия 26 пациентов с остеоартритами (гонартрозом и коксартрозом), находящихся на стационарном лечении в учреждении здравоохранения «11-я городская клиническая больница» г. Минска. В качестве контрольной группы сравнения обследованы 10 пациентов с отсутствующими признаками деформирующих заболеваний суставов. Обследованные пациенты – жители крупного промышленного города (г. Минска). Характеристика исследуемых групп представлена в табл. 1.

Таблица 1

Характеристика исследуемых групп с установленным диагнозом и проводимым хирургическим лечением

Table 1

Characteristics of the study groups with an established diagnosis and ongoing surgical treatment

Клинический диагноз / группа	Вид проводимой терапии	Количество пациентов, пол		Возраст, лет*
Коксартроз	Эндопротезирование суставов / Артроскопия	10	женщины – 6; мужчины – 4	60 [28; 63]
Гонартроз			16	женщины – 10, мужчины – 6
Группа сравнения	Артроскопия	10	женщины – 6, мужчины – 4	57 [37; 69]

Примечание. * – указаны медианы и процентиля [25 %; 75 %].

В работе использовались следующие *химические реактивы*: деионизированная вода с низким содержанием углерода, спирт этиловый технический, стандартные образцы «ICP multi-element standard solution IV CertiPUR» 1000 mg/l (23 elements) компании Merck Millipore (Франция, Германия), азотная кислота ROTIPURAN® Ultra 69 % для спектрального анализа (Carl Roth, Германия), перекись водорода 30 % для спектрального анализа.

Использованное оборудование: микроволновая печь «Milestone» START UP (Microwave digestion system); атомно-эмиссионный спектрометр с индуктивно связанной плазмой ICPE-9000 (Shimadzu, Япония).

Подготовка биологического материала и измерение микроэлементного состава. Забор периферической крови и синовиальной жидкости проводился в асептических условиях во время оперативного вмешательства (эндопротезирование суставов, артроскопия) в пробирки с литиевой солью гепарина. Образцы замораживались при температуре -22 °С.

Дальнейшая подготовка образцов включала минерализацию образцов с использованием системы микроволновой пробоподготовки Milestone Ethos E (Италия). Условия минерализации (температура, давление, время и др.) устанавливали согласно стандартным протоколам фирмы-производителя. Разложение проб происходило в 4 этапа: на первом этапе 2 мин при температуре 85 °С, на втором – 4 мин при температуре 135 °С, на третьем – 5 мин и температуре 230 °С, на четвертом – 15 мин и 230 °С. После проведения программы микроволнового разложения биологических сред пробу оставляли на 12 ч для охлаждения и конденсации.

Атомно-эмиссионная спектроскопия с индуктивно связанной плазмой. Анализ элементного состава микроэлементов (меди, цинка, кальция и железа) выполнен методом атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной плазмой на приборе ICPE-9000 (Shimadzu, Япония). Калибровочные графики построены с использованием стандартных растворов ГСО и фирмы «Merck». Информация о выбранных для анализа линиях эмиссии анализируемых растворов, наиболее оптимальных с точки зрения интенсивности и свободы от спектральных наложений, а также данные о приготовленных стандартах и условиях работы спектрометра вносились в компьютерную программу прибора. Построение калибровочных графиков, расчет концентрации анализируемых образцов, оценка статистических параметров измерения производилась автоматически программным обеспечением «ICPEsolution».

Статистический анализ. Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета прикладных программ «Statistica 8.0.» (Statsoft Inc., США) с использованием непараметрических критериев: критерий Кроекелла–Уолиса, критерий Манна–Уитни (U) и критерий Вальда–Вольфовица (Z). Для выявления взаимосвязи признаков использовался непараметрический корреляционный анализ по Спирмену (Rs). Полученные данные представлены в виде медианы и 25–75 % перцентилей. Для выявления статистически значимых различий или взаимосвязи признаков критический уровень значимости p нулевой гипотезы принимали равным 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

При анализе микроэлементного состава периферической крови выявлено статистически значимое снижение концентрации железа у пациентов с остеоартритом по сравнению с аналогичными показателями в контрольной группе сравнения (Z, $p=0,01$) (табл. 2). Показано, что недостаток железа снижает активность пропилгидроксилазы. В костной ткани этот фермент воздействует на передачу сигналов транскрипционных факторов, которые оказывают влияние на активность остеобластов и остеокластов. Снижение активности пропилгидроксилазы приводит к нарушению остеокластогенеза и повышению активности зрелых остеокластов [12–13].

Таблица 2

Сравнение содержания Cu, Zn, Fe и Ca в периферической крови у пациентов с остеоартритом и контрольной группы

Table 2

Comparison of the content of Cu, Zn, Fe and Ca in peripheral blood in patients with osteoarthritis and control group

Группа	Ca, мкг/г	Fe, мкг/г	Cu, мкг/г	Zn, мкг/г
Остеоартрит	58,186 [40,907; 68,748] *$p=0,003$	593,884 [456,462; 621,292] *$p=0,01$	0 [0; 0,89]	3,358 [2,825; 4,608] *$p=0,01$
Контроль	41,41 [36,18; 61,84]	650,4 [572,4; 673,8]	0 [0; 10,855]	2,771 [2,552; 4,141]

Примечание. Указаны медианы и перцентили [25 %; 75 %], * – критерий Вальда–Вольфовица)

Анализ концентрации кальция и цинка в периферической крови выявил увеличение их содержания в периферической крови по сравнению с контрольной группой сравнения ($Z, p=0,003$; $Z, p=0,01$ соответственно) (табл. 2). Повышение концентрации кальция в периферической крови у пациентов с остеоартритом может быть связано с дополнительным приемом препаратов кальция с пищей. Показано, что изменения в содержании кальция могут способствовать экстррузии мениска [14] и увеличить прогрессирование остеоартрита.

Влияние цинка на костную ткань может быть опосредовано через экспрессию генов и функциональную активность остеобластов: цинк активирует передачу сигналов протеинкиназы и ее активация запускает дифференцировку остеобластов. При избытке цинка может наблюдаться повышение анаболических процессов в костной ткани и изменения активности остеобластов в результате активации протеинкиназы и повышения экспрессии гена RUNX2 [15].

Исследование концентрации меди в периферической крови в контрольной группе и группе пациентов с остеоартритом не выявило статистически значимых отличий.

При изучении влияния концентрации микроэлементов на степень развития остеоартрита установлено статистически значимая положительная умеренная корреляционная зависимость между степенью развития гонартроза и концентрацией кальция в периферической крови ($R_s=0,66, p<0,001$) (рис. 1а). Обнаружена статистически значимая отрицательная умеренная корреляционная зависимость между концентрацией железа в периферической крови и степенью остеоартрита при гонартрозе ($R_s=-0,57, p<0,03$) (рис. 1б).

Замечено, что чрезмерное механическое напряжение может вызвать микроразрушение субхондральной кости. Микротрещины могут привлекать макрофаги и способствовать ремоделированию кости. Ремоделирование может увеличивать концентрацию кальция в суставном хряще, который в основном существует в комбинации с PO_3^- . Этот комплекс активирует матриксные металлопротеиназы 3 и 13, а их увеличение способствует высвобождению кальция из кальцифицированного хряща через деградацию внеклеточного матрикса [16].

Таким образом, стойкое повышение содержания кальция у пациентов с остеоартритом свидетельствует о прогрессировании заболевания.

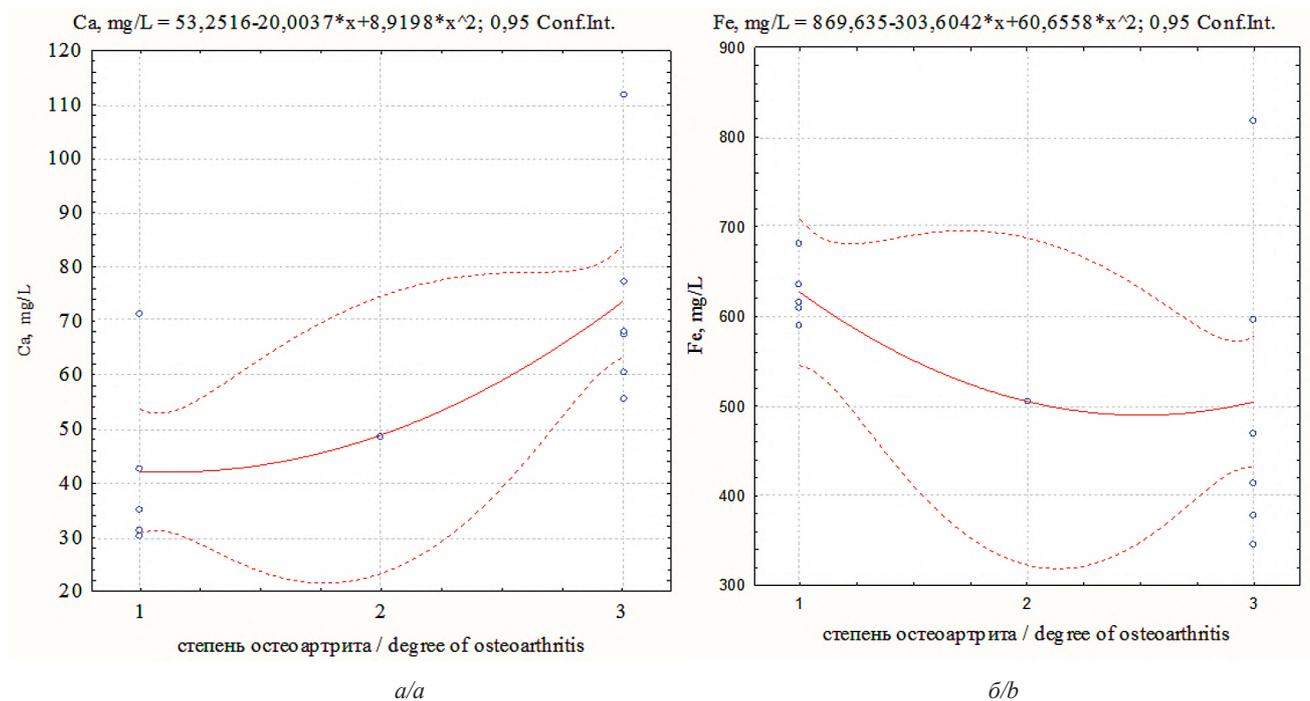


Рис. 1. Влияние содержания Ca (а) и Fe (б) в периферической крови на степень развития остеоартрита

Fig. 1. The influence of Ca (a) and Fe (b) concentration in the peripheral blood on the degree of osteoarthritis

В то же время анализ микроэлементного состава синовиальной жидкости показал увеличение концентрации железа ($p=0,01$) при снижении содержания кальция ($p=0,01$) и цинка у пациентов с остеоартритом по сравнению с аналогичными показателями в контрольной группе ($p=0,02$) (табл. 3).

Сравнение содержания Cu, Zn, Fe и Ca в синовиальной жидкости у пациентов с остеоартритом и контрольной группы

Table 3

Comparison of the content of Cu, Zn, Fe and Ca in the synovial fluid in patients with osteoarthritis and the control group

Группа	Ca, мкг/г	Fe, мкг/г	Cu, мкг/г	Zn, мкг/г
Остеоартрит	80,187 [72,194; 83,352] *p=0,006	2,427 [0,337; 61,187] *p=0,006	0 [0; 0,149]	0,536 [0,021; 1,22] *p=0,02
Контроль	85,06 [74,66; 89,01]	0,8 [0,7;88,8]	0 [0;1,151]	1,454 [0; 3,805]

Примечание. Указаны медианы и процентилю [25 %; 75 %], * – критерий серий Вальда–Вольфовица

Повышение концентрации железа может быть связано с переливанием крови и алиментарным поступлением препаратов железа. Также повышения уровня железа может наблюдаться при генетических расстройствах и в менопаузе у женщин. При избытке железа наблюдается повышенная резорбция кости, и снижение скорости образования костной ткани. Все это приводит к изменению микроархитектуры кости и повышенному риску переломов [15]. У пациентов, у которых наблюдается стойкое повышение уровня железа, можно предполагать прогрессирование заболевания.

Кальций находится в костях в виде гидроксиапатита, что придает им жесткость. Недостаток кальция приводит к снижению минеральной плотности костной и хрящевой ткани. Длительный дефицит кальция приводит к развитию остеопороза, остеоартрита, остеомаляции. Современные данные свидетельствуют о том, что концентрация кальция в мениске обратно пропорциональна степени дегенерации мениска [14].

Цинк является необходимым элементом функционирования костной и хрящевой ткани и влияет на работу многих ферментных систем. Многие исследования подтверждают связь между концентрацией цинка и минеральной плотностью, распространенностью остеопороза. Цинк стимулирует синтез металлопротеина и регулирует активность витамина D. Снижение концентрации цинка наблюдается при старении и постменопаузальной состоянии. Дефицит цинка приводит к ухудшению метаболизма костей, дисфункции гормона роста и инсулиноподобного фактора роста. Также недостаточное содержание цинка приводит к дезорганизации хондроцитов, что может быть связано с дезорганизацией матричных металлопротеиназ (ММР). Обнаружено, что повышенная активность ММР может играть роль в развитии остеоартрита, а для активации ММР требуются кальций и цинк [17].

Таким образом, анализ микроэлементного состава синовиальной жидкости и периферической крови можно использовать в комплексной диагностике пациентов с деформирующими заболеваниями суставов.

Заключение

В результате исследования микроэлементного состава периферической крови и синовиальной жидкости при деформирующих заболеваниях суставов в условиях высокой антропогенной нагрузки сделаны следующие выводы:

1. При остеоартрите установлено статистически значимое снижение концентрации железа при увеличении содержания кальция и цинка в периферической крови по сравнению с аналогичными показателями в контрольной группе сравнения ($p=0,01$, $p=0,003$, $p=0,01$ соответственно).

2. Выявлена статистически значимая положительная умеренная корреляционная зависимость между степенью развития гонартроза и концентрацией кальция в периферической крови ($R_s=0,66$, $p<0,001$). Таким образом, стойкое повышение содержания кальция в периферической крови у пациентов с остеоартритом свидетельствует о прогрессировании заболевания.

3. Анализ микроэлементного состава синовиальной жидкости показал увеличение концентрации железа при снижении содержания кальция и цинка у пациентов с остеоартритами по сравнению с аналогичными показателями в контрольной группе сравнения ($p=0,006$, $p=0,006$, $p=0,02$ соответственно).

4. Анализ микроэлементного состава синовиальной жидкости и периферической крови можно использовать в комплексной диагностике пациентов с деформирующими заболеваниями суставов.

Библиографические ссылки

1. Konieczynski P, Szreder G, Tamowska E, Wesolowski M. Essential elements in synovial fluid samples obtained from patients living in Northern Poland. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2018;48:20–24. DOI: 10.1016/j.jtemb.2018.02.027.
2. Griffin IJ. Nutritional assessment in preterm infants. In: *Nutrition Support for Infants and Children at Risk*. Berlin: Karger Publishers; 2007;59:177–192. DOI:10.1159/000098535.

3. Palazzo C, Nguyen C, Lefevre-Colau MM, Rannou F, Poiraudau S. Risk factors and burden of osteoarthritis. *Annals of physical and rehabilitation medicine*. 2016; 59(3):134–138. DOI: 10.1016/j.rehab.2016.01.006.
4. Ших ЕВ. Повышение биодоступности цинка как результат конструирования витаминно-минерального комплекса с учетом взаимодействия компонентов. *Справочник врача общей практики*. 2011;3:33–38.
5. Камилова НМ, Садыхов НМ, Алиев ЧС. Диагностическое и прогностическое значение изучения влияния цинка, меди и селена на состояние здоровья человека. *Биомедицина (Баку)*. 2016;4:71–77.
6. Chang L, Shen S, Zhang Z, Song X, Jiang Q. Study on the relationship between age and the concentrations of heavy metal elements in human bone. *Annals of Translational Medicine*. 2018;6(16):6. DOI: 10.21037/atm.2018.08.09.
7. Rocznik W, Brodziak-Dopierała B, Cipora E, Jakóbk-Kolon A, Kluczka J, Babuška-Rocznik M. Factors that affect the content of cadmium, nickel, copper and zinc in tissues of the knee joint. *Biological Trace Element Research*. 2017;178(2):201–209. DOI: 10.1007/s12011-016-0927-5.
8. Rocznik W, Brodziak-Dopierała B, Cipora E, Mitko K, Jakóbk-Kolon A, Konieczny M, Babuška-Rocznik M. The content of structural and trace elements in the knee joint tissues. *International journal of environmental research and public health*. (2017);14(12):14–41. DOI: 10.3390/ijerph14121441.
9. Hui AY, McCarty WJ, Masuda K, Firestein GS, Sah RL. A systems biology approach to synovial joint lubrication in health, injury, and disease. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Systems Biology and Medicine*. 2012;4(1):15–37. DOI: 10.1002/wsbm.157.
10. Brodziak-Dopierała B, Kwapuliński J, Sobczyk K, Wiechuła D. Analysis of the content of cadmium and zinc in parts of the human hip joint. *Biological Trace Element Research*. 2015;163(1-2):73–80. DOI: 10.1007/s12011-014-0168-4.
11. Ruiz JC, Bruick RK. F-box and leucine-rich repeat protein 5 (FBXL5): sensing intracellular iron and oxygen. *Journal of inorganic biochemistry*. 2014;133:73–77. DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2014.01.015.
13. Recalcati S, Gammella E, Cairo G. New perspectives on the molecular basis of the interaction between oxygen homeostasis and iron metabolism. *Hypoxia*. 2015;3:93. DOI: 10.2147/HP.S83537.
14. Kosik-Bogacka DI, Lanocha-Arendarczyk N, Kot K, Zietek P, Karaczun M, Prokopowicz A, Kupnicka P, Ciosek Z. Calcium, magnesium, zinc and lead concentrations in the structures forming knee joint in patients with osteoarthritis *Journal of Trace Elements in Medicine and Biolog*. 2018;50:409-414. DOI: 10.1016/j.jtemb.2018.08.007.
15. Gaffney-Stomberg, E. The impact of trace minerals on bone metabolism. *Biological Trace Element Research*. 2019;188(1):26–34.
16. Zofkova I, Davis M, Blahos J. Trace Elements Have Beneficial, as Well as Detrimental Effects on Bone Homeostasis. *Physiological research*. 2017;66(3). DOI: 10.33549/physiolres.933454.
17. Suzuki T, Kajita Y, Katsumata SI, Matsuzaki H, Suzuki K. Zinc deficiency increases serum concentrations of parathyroid hormone through a decrease in serum calcium and induces bone fragility in rats. *Journal of nutritional science and vitaminology*. 2015;61(5):382–390. DOI: 10.3177/jnsv.61.382.

References

1. Konieczynski P, Szreder G, Tamowska E, Wesolowski M. Essential elements in synovial fluid samples obtained from patients living in Northern Poland. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2018;48:20–24. DOI: 10.1016/j.jtemb.2018.02.027.
2. Griffin IJ. Nutritional assessment in preterm infants. In: *Nutrition Support for Infants and Children at Risk*. Berlin: Karger Publishers; 2007;59:177–192. DOI: 10.1159/000098535.
3. Palazzo C, Nguyen C, Lefevre-Colau MM, Rannou F, Poiraudau S. Risk factors and burden of osteoarthritis. *Annals of physical and rehabilitation medicine*. 2016; 59(3):134–138. DOI: 10.1016/j.rehab.2016.01.006.
4. Ших ЕВ. Повышение биодоступности цинка как результат конструирования витаминно-минерального комплекса с учетом взаимодействия компонентов [Increased bioavailability of zinc as a result of the construction of a vitamin-mineral complex taking into account the interaction of components]. *Справочник врача общей практики*. 2011;3:33–38. Russian.
5. Камилова НМ, Садыхов НМ, Алиев ЧС. Диагностическое и прогностическое значение изучения влияния цинка, меди и селена на состояние здоровья человека [Diagnostic and prognostic value of studying the effect of zinc, copper and selenium on human health]. *Биомедицина (Баку)*. 2016;4:71–77. Russian.
6. Chang L, Shen S, Zhang Z, Song X, Jiang Q. Study on the relationship between age and the concentrations of heavy metal elements in human bone. *Annals of Translational Medicine*. 2018;6(16):6. DOI: 10.21037/atm.2018.08.09.
7. Rocznik W, Brodziak-Dopierała B, Cipora E, Jakóbk-Kolon A, Kluczka J, Babuška-Rocznik M. Factors that affect the content of cadmium, nickel, copper and zinc in tissues of the knee joint. *Biological Trace Element Research*. 2017;178(2):201–209. DOI: 10.1007/s12011-016-0927-5.
8. Rocznik W, Brodziak-Dopierała B, Cipora E, Mitko K, Jakóbk-Kolon A, Konieczny M, Babuška-Rocznik M. The content of structural and trace elements in the knee joint tissues. *International journal of environmental research and public health*. (2017);14(12):14–41. DOI: 10.3390/ijerph14121441.
9. Hui AY, McCarty WJ, Masuda K, Firestein GS, Sah RL. (2012). A systems biology approach to synovial joint lubrication in health, injury, and disease. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Systems Biology and Medicine*. 2012;4(1):15–37. DOI: 10.1002/wsbm.157.
10. Brodziak-Dopierała B, Kwapuliński J, Sobczyk K, Wiechuła D. Analysis of the content of cadmium and zinc in parts of the human hip joint. *Biological Trace Element Research*. 2015;163(1-2):73–80. DOI: 10.1007/s12011-014-0168-4.
11. Ruiz JC, Bruick RK. F-box and leucine-rich repeat protein 5 (FBXL5): sensing intracellular iron and oxygen. *Journal of inorganic biochemistry*. 2014;133:73–77. DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2014.01.015.
13. Recalcati S, Gammella E, Cairo G. New perspectives on the molecular basis of the interaction between oxygen homeostasis and iron metabolism. *Hypoxia*. 2015;3:93. DOI: 10.2147/HP.S83537.
14. Kosik-Bogacka DI, Lanocha-Arendarczyk N, Kot K, Zietek P, Karaczun M, Prokopowicz A, Kupnicka P, Ciosek Z. Calcium, magnesium, zinc and lead concentrations in the structures forming knee joint in patients with osteoarthritis *Journal of Trace Elements in Medicine and Biolog*. 2018;50:409-414. DOI: 10.1016/j.jtemb.2018.08.007.
15. Gaffney-Stomberg, E. The impact of trace minerals on bone metabolism. *Biological Trace Element Research*. 2019;188(1):26–34.
16. Zofkova I, Davis M, Blahos J. Trace Elements Have Beneficial, as Well as Detrimental Effects on Bone Homeostasis. *Physiological research*. 2017;66(3). DOI: 10.33549/physiolres.933454.
17. Suzuki T, Kajita Y, Katsumata SI, Matsuzaki H, Suzuki K. Zinc deficiency increases serum concentrations of parathyroid hormone through a decrease in serum calcium and induces bone fragility in rats. *Journal of nutritional science and vitaminology*. 2015;61(5):382–390. DOI: 10.3177/jnsv.61.382.