

возможности применения этого препарата ограничиваются крайне высокой стоимостью.

Силами преподавателей кафедры терапии ФПК и ИП и сотрудников отделения осуществляется повышение квалификации врачей-терапевтов в разделе "Нефрология". С 1999 г. ежегодно будет проводиться специализированный цикл тематического усовершенствования "Клиническая нефрология". В феврале 1999 г. такой цикл был впервые проведен, обучено 17 врачей.

На поликлиническом этапе осуществляется диспансерное наблюдение за больными, получающими иммуносупрессивную терапию и больными с хронической почечной недостаточностью.

Увеличение количества врачей-нефрологов, нефрологических отделений и отделений хронического гемодиализа в области будет способствовать улучшению диагностики и лечения больных с заболеваниями почек и продлению их жизни.

Н.А.Осадчая

ПЕРЕНЕСЕННЫЙ ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ КАК ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА

Кафедра терапии ФПК и ИП

Заболевания сердечно-сосудистой системы, в том числе и атеросклероз, стали серьезной угрозой для жизни человека. С ростом цивилизации одновременно растет и смертность от поражений сердечно-сосудистой системы. Безусловно, необходима своевременная медицинская помощь для эффективного лечения и предупреждения рецидивов заболеваний. Однако когда больной становится объектом внимания кардиолога, поздно говорить о предупреждении заболевания, его профилактике.

Первичная профилактика поражений сердечно-сосудистой системы предусматривает выявление факторов риска развития атеросклероза, воздействие на них и возможное устранение. Первичным субстратом, вызывающим морфологические изменения, свойственные атеросклерозу, является холестерин, представляемый липопротеидами. Таким образом, формирование атеросклероза связано с нарушением липидного обмена.

Основным местом обмена холестерина, образованием ЛПНП, ЛПВП является печень. Следовательно, заболевания печени могут либо способствовать возникновению и/или прогрессированию атеросклероза, либо замедлять его развитие.

В литературе, как правило, рассматриваются изменения печени при уже сформировавшемся атеросклерозе.

Наиболее часто встречающееся заболевание печени - вирусный гепатит. Роль перенесенного вирусного гепатита, как фактора риска в формировании

атеросклероза, освещена в единичных работах и требует дальнейшего изучения [6,11].

Цель работы - изучить роль патологии гепатобилиарной системы в нарушении липопротеинового обмена с формированием вторичных дислиппротеидемий как возможного фактора риска атеросклероза.

Материалы и методы

Проведено обследование 100 мужчин, перенесших вирусный гепатит с различными сроками давности (от 2-х до 20-ти лет), больные, страдающие ИБС, здоровые. Все обследуемые составили четыре основные группы.

В первую группу (n=40) вошли лица, перенесшие желтушную форму вирусного гепатита с исходом в хронический гепатит. Эти больные наблюдались участковым терапевтом по месту жительства, периодически лечились в условиях стационара и амбулаторно по поводу хронического гепатита. На момент обследования они имели признаки поражения печени, которые будут описаны ниже. Вторую группу (n=60) составили лица, перенесшие желтушную форму вирусного гепатита, но без клинических признаков поражения печени на момент обследования («условно здоровые»).

Третья группа (сравнения) была составлена из 30 человек, пациентов кардиологического отделения ОКБ №1, страдающие ишемической болезнью сердца (ИБС) с клиническими признаками атеросклероза, в эту группу не были включены лица, перенесшие в прошлом вирусный гепатит.

В связи с тем, что в молодом возрасте мужчины во много раз чаще, чем женщины, заболевают ИБС и имеют признаки атеросклероза, нами обследованы лица только мужского пола. Более позднее развитие атеросклероза у женщин связано, как полагают, с влиянием эстрогенов, которые оказывают защитное действие на сосудистую стенку и замедляют синтез холестерина.

В первую и вторую группы не вошли пациенты, имеющие клинические проявления атеросклероза и факторы риска развития этого заболевания в анамнезе: отягощенную наследственность по ИБС и атеросклерозу, артериальную гипертензию, ожирение, сахарный диабет. Среди обследуемых с равной частотой встречались лица, занимающиеся физическим и умственным трудом. Практически все пациенты - курильщики с различным стажем курения, употребляющие по 5-10 сигарет в день. Лица, злоупотребляющие алкоголем, не обследовались.

Таким образом, группы сопоставимы по полу, возрасту, факторам риска развития атеросклероза и роду занятий.

Четвертая группа (контрольная) была представлена 30-ю соматически здоровыми мужчинами - ровесниками лиц основных групп. Это курсанты Екатеринбургского военно-политического танкового училища и доноры отделения переливания крови ОКБ №1.

Распределение по возрасту в группах:

1-я: от 18 до 57, средний возраст $32,6 \pm 1,5$

2-я: от 19 до 50, средний возраст $29,1 \pm 3,5$

3-я: от 21 до 49, средний возраст $37,7 \pm 2,1$

4-я: от 17 до 40, средний возраст $29,1 \pm 2,0$

Лабораторные методы

Функциональное состояние печени оценивали по результатам комплекса биохимических исследований. Наряду с этим использовались данные ультразвукового исследования печени на аппарате ALOCA.

Для характеристики белкового обмена определяли общепринятыми методами уровень общего белка, уровень альбумина, фракции глобулинов методом электрофореза на бумаге, степень эффективной концентрации альбумина (ЭКА), т.е. концентрацию альбумина, способного связывать токсические вещества [2]. ЭКА здоровых людей варьирует в незначительной степени, однако, этот показатель при многих заболеваниях снижается. На основании ЭКА рассчитан коэффициент заполнения организма токсическими веществами - индекс токсичности (ИТ) (Добрецов Г.Е., 1991) [4], связывающая способность плазмы (ССП). Индекс токсичности рассчитывается следующим образом:

$$\text{ИТ} = \frac{\text{А}}{\text{ЭКА}} - 1,$$

где А - уровень альбумина, ЭКА - эффективная концентрация альбумина. ИТ=0, если токсического вещества в тканях нет, и увеличивается по мере роста его концентрации.

ССП у здоровых людей изменяется в пределах 52-65%. При патологии наблюдается снижение ССП.

$$\text{ССП} = \frac{\text{ЭКА}}{\text{ОБ}} * 100\%,$$

где ОБ - концентрация общего белка (г/л).

$$\text{ССА} = \frac{\text{ЭКА}}{\text{А}},$$

где А - уровень альбумина, ЭКА - эффективная концентрация альбумина.

Измерение ССА дает возможность характеризовать транспортные механизмы альбумина и позволяет оценивать функциональное состояние печени, уровень интоксикации и, в конечном итоге, - тяжесть состояния больного.

Исследовалась активность ряда ферментов: аланиновая аминотрансфераза (АЛТ), аспарагиновая аминотрансфераза (АСТ), гаммаглутаминтранспептидаза (ГГТП) с помощью набора фирмы "Био- La-Chema", щелочная фосфатаза (ЩФ) по методу V.Chomy, V.Kulhaneck, J.Fischer, 1978; определялась тимоловая проба по наборам Сагтау. О состоянии пигментного обмена судили по уровню общего билирубина.

Для характеристики состояния липидного обмена использовали показатели общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), бета-липопротеидов (ЛП), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), общих фосфолипидов (ОФЛ). Общий холестерин определяли по методу Илька и с использованием наборов Сапшау.

Для выделения ЛПВП (а -ХС) использовали метод осаждения ЛПОНП и ЛПНП гепарином в сочетании с хлоридом кальция с последующим определением холестерина ЛПВП в надосадочной жидкости. ТГ определяли по цветной реакции с хромотроповой кислотой [6] и с помощью набора «Био-La-Chema». Бета-ЛП исследовали методом ОФЛ - согласно рекомендациям Лычника Г.З. и др. 1987г. Коэффициент атерогенности (КА) вычисляли по формуле А. Н.Климова, 1980г.

$$КА = \frac{\text{ОХС-ХС ЛПВП}}{\text{ХС ЛПВП}}$$

Фенотипирование гиперлипидемий (ГЛП) проводилось в соответствии с существующими рекомендациями А.Н.Климова и др., 1974; 1980г.

Окислительный метаболизм клетки оценивали, определяя степень гипоксии по уровню 2,3 - дифосфоглицериновой кислоты (2,3 -ДФГ) в эритроцитах Дусе В, Bessman S.P., 1973. Таким образом, содержание 2,3 - ДФГ в эритроцитах -чувствительный показатель кислородного голодания как при явных, так и скрытых гипоксических состояниях [9].

О состоянии перекисного окисления липидов (ПОЛ) судили по содержанию вторичных продуктов ПОЛ: малонового диальдегида МДА и активности фермента фосфолипазы А₂ (ФЛ.А₂). Содержание МДА рассчитывали по коэффициенту молярной экстинкции 1,56. 10⁵см⁻¹. М⁻¹. Об активности фермента ФЛ. А₂ судили по количеству жирных кислот, образовавшихся при воздействии этого фермента на фосфолипиды плазмы и эритроцитарных мембран.

Для характеристики антиокислительной системы (АОС) определяли церулоплазмин ЦП и степень биохемилуминисценции (БХЛ) плазмы. Преимущества хемилуминесцентного (ХЛ) метода перед другими методиками состоят в том, что ХЛ метод высокочувствителен. Метод индуцированной ХЛ применяется для выявления групп с риском развития атеросклероза: значения светосуммы индуцированной ХЛ у больных атеросклерозом и у лиц с гиперлипопропротеидемиями превышают значение светосуммы ХЛ сыворотки крови здоровых людей в среднем в 10 раз.

Биохимические исследования проводились совместно с научными сотрудниками биохимического отдела Центральной научно-исследовательской лаборатории УГМА, врачом-лаборантом ОКБ №1 Н.И.Власовой.

Для визуальной оценки метаболических изменений сыворотки крови нами использовался кристаллоскопический метод структурирования ее. Метод защищен авторским свидетельством [7].

Проводилось исследование микроструктур, приготовленных способом "закрытая капля" с последующим фотографированием. Проводилось сравнение полученных нами фотографий микроструктур сыворотки крови пациентов исследуемых групп с аналогичными результатами, полученными в Свердловском кардиологическом центре. В работе нами использовался микроскоп ПОЛАРМ Р-211.

Кровь для исследования брали из локтевой вены утром натощак, спустя 12-14 часов после последнего приема пищи.

Математические методы обработки полученных данных

Полученные в результате наших исследований данные подверглись статистическому анализу и анализу делимости различных групп пациентов по 25-ти биохимическим параметрам. Проведена статистическая обработка: рассчитаны средняя арифметическая величина (М), среднее квадратичное отклонение (σ), ошибка средней величины (т). Достоверность средних значений показателей в исследуемых группах оценивали по t-критерию Стьюдента. Различия считали статистически достоверными при значении р, равном или меньше 5%, что соответствует $p=0,05$. Рассчитывался коэффициент парной корреляции (ч).

Многие задачи прогнозирования в медицине являются, по сути дела диагностическими задачами, но при этом диагностируется не текущее, а некоторое будущее состояние пациента. Задача выявления предрасположенности пациента к тому или иному заболеванию может быть поставлена как задача прогнозирования возможности возникновения у него этого заболевания.

Методом комитетов большинства решена задача дискриминантного анализа, которая состоит в разделении двух классов объектов с помощью одной или нескольких гиперплоскостей. Для решения этой задачи был проведен анализ информативности биохимических параметров и их таксономия. Математические задачи решены с помощью пакета прикладных программ "КВАЗАР", разработанного в ИММ УрО РАН [5]. По мнению специалистов [5], указанные программы могут быть использованы для решения задач, поставленных в настоящей работе. Математические исследования осуществлялись на базе и совместно с сотрудниками кафедры математического моделирования и информатики Уральского государственного университета.

Основные результаты исследований и их обсуждение

Нарушения липидного обмена занимают ведущее место среди многочисленных этиологических факторов развития атеросклероза [8, 9, 12]. В последнее время все больше внимания уделяется вторичным дислипидотемиям (ДЛП): они изучаются при сахарном диабете, подагре, нефротическом синдроме.

Вместе с тем еще совсем недавно в литературе, посвященной проблеме атеросклероза, вторичным ДЛП, как факторам риска этой патологии, внимания уделялось мало.

Известно, что печень является лабораторией, где совершается обмен липидов и, следовательно, ее патология может являться причиной развития вторичной ДЛП. Однако в литературе встречается и противоположная точка зрения. В частности, подчеркивается высокая регенераторная способность печени, в связи с чем, как полагают, острые поражения ее (острый вирусный гепатит, в частности) не оставляют пагубных последствий.

Учитывая недостаточную полноту и противоречивость информации по этой актуальной проблеме, представлялось целесообразным выяснить следующие вопросы: влияет ли перенесенный вирусный гепатит на обмен липидов; являются ли при этом изменения липидного обмена стойкими; носят ли они

атерогенный характер; зависят ли изменения липидного обмена от давности перенесения острого вирусного гепатита.

Представляло интерес установить, какова степень и глубина изменений липидного обмена у лиц, перенесших вирусный гепатит, как с клиническими признаками поражения печени на момент обследования, так и без них.

Нарушение функции печени при ее патологии зависит от поражения гепатоцита, причем степень и глубина поражения, а также его обратимость, могут быть различными. Для получения исчерпывающего ответа на этот вопрос во всех обследованных группах больных, использовался широкий комплекс лабораторных исследований.

Синтез белков и многочисленных ферментов осуществляется в гепатоцитах. Изменение содержания и состава белков сыворотки крови является одним из наиболее стабильных показателей при нарушениях функции печени, что подтверждается и в наших исследованиях. Согласно полученным данным нет достоверных различий в уровнях общего белка, альбуминов и глобулиновых фракций в исследуемых группах. Однако при анализе полученных результатов обращало на себя внимание отчетливое снижение у пациентов 1-ой группы эффе́ктивной концентрации альбумина (ЭКА), связывающей способности альбумина (ССА) и значительное повышение индекса токсичности (ИТ). Различия достоверны по сравнению с контрольной группой. Во 2-ой группе пациентов изменения ЭКА, ССА, ССП и ИТ менее выражены; различия достоверны лишь по уровню связывающей способности альбумина. Выявленные изменения свидетельствуют о том, что у лиц, перенесших острый вирусный гепатит, имеется напряжение детоксицирующей функции печени, более выраженное у лиц, перенесших острый вирусный гепатит (ОВГ) и имеющих признаки поражения печени на момент обследования (1-ая группа), чем у лиц, перенесших ОВГ без них (2-ая группа).

Синтез ферментов является одной из важнейших функций печени. В 1-ой группе пациентов уровни АЛТ и АСТ достоверно выше по сравнению с аналогичными показателями пациентов контрольной группы. Повышение составило 2,9 и 2,2 раза соответственно. Эти ферменты являются индикаторными, и в физиологических условиях в небольших количествах постоянно присутствуют в плазме крови. Повышение их свидетельствует о нарушении функции печени. Тимоловая проба превысила соответствующий показатель контрольной группы в 1,7 раза (различия достоверны). В то же время уровень гаммаглутаминтранспептидазы был снижен в 1,7 раза. В этой же группе отмечено достоверное повышение уровня общего билирубина - в 1,7 раза.

Изучая показатели активности ферментов у пациентов 2-ой группы, можно отметить следующее. Достоверных различий по сравнению с показателями контрольной группы не выявлено. Однако выявлена тенденция к повышению уровня АЛТ (в 1,2 раза выше в этой группе пациентов по сравнению с контролем). Уровень билирубина оставался в пределах нормальных величин, однако, на 20% выше, чем у пациентов контрольной группы. Это указывает на наличие тенденции к повышению билирубина в этой группе пациентов.

Таким образом, признаки повреждения гепатоцитов в обеих группах носят однонаправленный характер. Как и следовало ожидать, в 1-ой группе отклонения от нормы (показателей контрольной группы) более выражены, различия статистически достоверны, в то время как аналогичные изменения во 2-ой группе выражены слабее, носили характер тенденций. Однако, учитывая однонаправленность изменений практически всех показателей, можно полагать, что нарушения функций печени у пациентов обеих групп качественно одинаковы, отличаются лишь в количественном выражении.

В группе лиц, страдающих ИБС (3-я группа), уровень общего белка и альбумина оставался в пределах нормальных величин и достоверно не отличался от показателей контрольной группы. При ИБС отмечено нерезкое снижение функциональных возможностей печени у обследуемых пациентов. В проведенном нами исследовании выявлены лишь тенденции к повышению уровней билирубина (на 28%, АЛТ - на 56,6 %). Показатели тимоловой пробы и уровень щелочной фосфатазы существенно не отличались от показателей контрольной группы. Уровень гаммаглутаминтранспептидазы был достоверно снижен по сравнению с контролем.

Учитывая цели и задачи работы, наибольшее внимание привлекает состояние и характер изменений липидного обмена и сопоставление этих изменений в различных группах обследованных.

Проведенные исследования показали, что у лиц, перенесших вирусный гепатит, выявляется стойкое нарушение липидного обмена. Так, в группе лиц, перенесших вирусный гепатит и имеющих признаки поражения печени на момент обследования (1-ая группа), обнаружено повышение (по сравнению с контролем) уровней общего холестерина на 10%, триглицеридов на 30%, а также активности фермента фосфолипазы А2 на 48%. Наряду с этим, выявлено достоверное снижение антиатерогенной фракции липидов - липопротеидов высокой плотности на 30%, а также уровня общих фосфолипидов на 52%.

В группе лиц, перенесших вирусный гепатит и без клинических признаков поражения печени на момент обследования, изменения липидного обмена также обнаружены, но они были менее выражены. Наблюдалось достоверное по сравнению с контрольными показателями снижение уровня общих фосфолипидов, а также выраженная тенденция к повышению уровней общего холестерина, триглицеридов и бета-липопротеидов. При анализе показателей, характеризующих липидный обмен, можно отметить, что изменения в обеих группах носят однонаправленный характер, причем количественно эти изменения более выражены в 1-ой группе, чем во 2-ой. Обращает на себя внимание достоверное снижение уровня общих фосфолипидов в обеих группах. Вероятно, именно это звено липидного обмена является наиболее уязвимым ("locus minoris resistentiae").

Согласно литературным данным, [10] фосфолипиды составляют матрицу всех биологических мембран. Они необходимы для дифференциации, пролиферации, регенерации и функционирования биологических мембран. Целостность мембранных систем является непременным условием для нормального осуществления многочисленных клеточных функций. Фосфолипиды обеспечивают

биологическую активность связанных с мембранами ферментов. Совместно с ферментами фосфолипиды определяют агрегацию эритроцитов и тромбоцитов. Они ингибируют перекисное окисление липидов (ПОЛ). Таким образом, при дефиците количества общих фосфолипидов, обнаруженном у обследованных нами пациентов, перенесших вирусный гепатит, создаются условия для нарушения мембран, активации ПОЛ, что может сыграть роль инициирующего фактора или способствовать прогрессированию атеросклеротического процесса в стенках сосудов. Обнаружение достоверного повышения активности фосфолилазы А2 у пациентов, перенесших вирусный гепатит, не противоречит полученным данным. Этот фермент расщепляет фосфолипиды. Возрастание активности фосфолилазы А2 сопровождается повышением триглицеридов и жирных кислот и снижением уровня общего количества фосфолипидов.

Выявленные в результате исследований отклонения от нормы показателей липидного обмена, позволяют сделать важный вывод: у значительного числа лиц, перенесших ВГ, имеет место дислипидопротеидемия: в 1-ой группе у 68,6%, во 2-ой - у 51,5%. Не менее важным, чем определение степени отклонения отдельных показателей от нормы, представляется определение характера направленности тенденций нарушения липидного обмена. С этой целью зарегистрированные ДЛП были классифицированы по Fredericksony. При этом установлено, что ДЛП у лиц, перенесших ВГ, относятся к наиболее атерогенным типам - 2 и 4 (табл.1). Недавние исследования показали, что к факторам риска относится не только гиперлипидемия, но и такой вариант ДЛП, как гипо-альфа-холестеринемия. Этот тип ДЛП обнаружен нами у 35,0%, лиц 1-ой группы (у больных ИБС - 32,1%).

Имея в виду конечную цель исследований - выявление связи между перенесенным вирусным гепатитом с формированием вторичных ДЛП, атерогенных изменений липидного обмена - представляло большой интерес проследить наличие общих закономерностей изменения липидного метаболизма у лиц с поражением печени, но без клинических признаков атеросклероза и у больных с диагностированной ИБС. Для этого была обследована 3-я группа - больные ИБС. Как и следовало ожидать, 3-я группа обследованных обнаружила классические изменения липидного обмена, характерные для атеросклероза и, в частности, для одного из клинических его проявлений - ИБС. Это выразилось в достоверном повышении уровней общего холестерина, триглицеридов, бета-липопротеидов, достоверном снижении уровня общих фосфолипидов, а также высоким проценте ГЛП и превалировании 2-го типа ГЛП по классификации Frederickson'a. Обращает на себя внимание однонаправленность изменений липидного обмена во всех обследуемых группах и высокий процент ГЛП. Так, в группе ИБС процент ГЛП составил 85,7; у лиц, перенесших вирусный гепатит с признаками поражения печени на момент обследования - 68,6; и у больных без клинических признаков поражения печени на момент обследования - 51,5% против 38% в контрольной группе (табл.1).

Среди больных ИБС превалировал 2-ой тип ГЛП. Заслуживает внимания большой процент гипо-альфа-холестеринемии, который был одинаково высоким как в группе больных ИБС - 32,1%, так и у пациентов, перенесших вирус-

ный гепатит с клиническими признаками поражения печени на момент обследования -35%. У пациентов без клинических признаков поражения печени он составил 15%. В группе практически здоровых мужчин процент гипо-альфа-холестеринемии был обнаружен лишь в 3,4% случаев.

Таблица 1

Количество и типы ДЛП в обследуемых группах, %

Группы	типы ДЛП			Всего
	2-А	2-Б	4	
1	14,3	20,0	34,3	68,6
2	18,2	—	33,3	51,5
3	28,6	53,6	3,6	85,8
контроль	10,3	3,4	24,1	38,0

Определенное прогностическое значение при ГЛП имеет индекс атерогенности (ИА). Так, согласно литературным данным, [6] при ИА больше 4 имеется высокий риск развития атеросклероза. Среди лиц 1-ой группы ИА больше 4 определен в 38,8% случаев, то есть в 5, 5 раза чаще, чем у здоровых (6,9%). У больных ИБС частота его обнаружения составила 64,9%. Во 2-ой группе ИА больше 4 был обнаружен в 16% случаев.

С обменом липидов самым тесным образом связаны процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ), являясь его частью. Активация процессов ПОЛ выявлена как в группе больных ИБС, так и в группах лиц, перенесших вирусный гепатит. Так, в группе лиц, перенесших вирусный гепатит с признаками поражения печени на момент обследования (1-ая группа), уровень БХЛ в 4 раза превышал аналогичный показатель лиц контрольной группы, среди больных ИБС - в 5 раз. Степень БХЛ пациентов 2-ой группы (перенесших вирусный гепатит без признаков поражения печени на момент обследования) была несколько ниже, чем в 1-ой и в 3-ей группах, однако в 3 раза превышала показатели соматически здоровых пациентов.

Таким образом, у лиц, перенесших вирусный гепатит, выявлена значительная активация процессов ПОЛ. Как известно, при активировании ПОЛ повышается текучесть мембран, открываются поры и активируются ферменты - транспортеры. Таким путем клетка обеспечивает интенсивность обмена и может выполнять большую работу. При длительном действии ПОЛ наступает срыв адаптации, мембраны становятся "дырявыми". При разрушении мембран лизосом высвобождаются мощные ферменты - кислые гидролазы, и клетка гибнет. Поскольку процесс ПОЛ носит универсальный характер, на патологический агент реагируют мембраны не только пораженного органа. С позиций современных концепций развития атеросклероза можно полагать, что лица, перенесшие вирусный гепатит, являются угрожаемыми по развитию атеросклероза и могут составить группу риска развития этого грозного заболевания.

Согласно современным представлениям развитию атеросклероза способствует гипоксическое состояние ткани. Для оценки степени гипоксии нами использовался уровень 2,3 дифосфоглицериновой кислоты (2,3 ДФГ) эритроцитов крови. Она является функциональной биопсией адекватности снабжения тканей кислородом. Чем выше уровень 2,3 ДФГ, тем выше степень гипоксии тканей. У пациентов, перенесших вирусный гепатит, уровень 2,3 ДФГ был достаточно высок и превысил контрольные показатели на 23 и 21% (соответственно 1-ая и 2-ая группы).

Одной из важнейших задач современной медицины является предупреждение заболеваний, замедление их прогрессирования, что побуждает к поиску методов доклинической диагностики. Одним из них является изучение мезоморфизма (образование жидких кристаллов) биологических жидкостей [7]. Изучение жидкокристаллического состояния вещества дает возможность выявить патологические изменения на молекулярном уровне. В настоящее время эти методы следует рассматривать как дающие качественную картину патологических состояний.

В нашей работе мы провели наблюдение текстурообразования сыворотки крови пациентов, перенесших вирусный гепатит и больных, страдающих ИБС. При исследовании в поляризованном свете сыворотки крови пациентов, перенесших вирусный гепатит, выявлены те же типы кристаллов, (дендриты, сферолиты и игольчатые кристаллы) что и у пациентов, страдающих ИБС. Следует подчеркнуть, что у пациентов не только 1-ой, но и 2-ой группы (перенесших вирусный гепатит без признаков порожения печени на момент обследования) обнаружены игольчатые кристаллы, наличие которых свидетельствует о глубоких нарушениях в липидном обмене. Полученные нами результаты исследования текстурообразования в сыворотке крови с помощью поляризационной микроскопии подтверждают выявленные другими методами нарушения липидного обмена атерогенного характера у лиц, перенесших вирусный гепатит.

Статистическая обработка полученных результатов выявила качественные тенденции вероятности возникновения атеросклероза у лиц, перенесших вирусный гепатит. Однако традиционные методы математической статистики имеют существенные ограничения: подразумевается нормальное распределение признаков в выборке. В таких же сложных объектах, как человек, распределение признаков должно быть более сложным. В связи с этим, для ответа на поставленный вопрос о количественных оценках степени риска развития атеросклероза в исследованных нами группах пациентов, была поставлена более строгая задача проведения многофакторного анализа по 25 биохимическим параметрам, в число которых входили показатели липидного, белкового обменов, ферментативной активности, показателей перекисного окисления липидов, антиоксидантной защиты, степени гипоксии. С учетом предварительно установленной степени информативности, весомости каждого из них для решения был использован пакет прикладных программ «КВАЗАР», разработанный в Институте математики и механики УрО РАН.

Решена задача дискриминантного анализа. При разделении лиц 2-ой группы от контрольной, наиболее информативными оказались уровни ЦП и ОФЛ.

Уровень ОФЛ в этой группе имел слабую отрицательную корреляцию с возрастом ($r=-0,225$). А при разделении больных 1-ой группы и контрольной - билирубин, АЛТ, АСТ, ГТПП, уровень тимоловой пробы, а также ОФЛ, ТГ. В этой группе уровень ТГ имел прямую коррелятивную связь с уровнем альфа-1-глобулинов ($r=0,578$) и отрицательную коррелятивную связь с уровнем альбумина ($r=-0,479$). ОФЛ обратно коррелировали с уровнем белка ($r=-0,429$). Уровни АЛТ и АСТ имели отрицательную коррелятивную связь с уровнем белка ($r=-0,401$ и $r=-0,473$). Тимоловая проба коррелировала с возрастом ($r=-0,474$) и уровнем альбумина ($r=-0,474$).

Решалась задача распознавания образов, использующаяся при математическом моделировании. На основе полученного материала методом математического моделирования созданы образ "здорового" и образ "больного ИБС". После чего каждый пациент 1-ой и 2-ой групп был отнесен к одному либо другому образу в зависимости от большей или меньшей степени соответствия образу (таб.2). Распознавание образов осуществлялось четырьмя независимыми методами, что обеспечило высокую достоверность выводов: во всех случаях были получены аналогичные результаты. В 1-ой группе лиц большинство пациентов соответствуют образу "больной ИБС". Во 2-ой группе к этому образу был отнесен также достаточно высокий процент пациентов (52,5%). Таким образом, современные, высокоэффективные математические методы исследования также приводят к заключению, что лица, перенесшие вирусный гепатит подвержены риску развития атеросклероза, причем у пациентов, имеющих признаки поражения печени этот риск выше.

Таблица 2

Распределение по образам пациентов 1-ой и 2-ой групп различными методами

Методы	1-ая группа		2-ая группа	
	количество пациентов (%), отнесенных к образу			
	"здоровый"	"больной" ИБС"	"здоровый"	"больной ИБС"
линейного разделения	27.6	72.4	57.7	42.3
комитетов старшинства	34,5	65.5	57.7	42.3
однородных комитетов	45.9	54.1	63.0	37.0
потенциалов	3,5	96,5	11.5	88.5
среднее	27.9	72.1	47.5	52.5

Выводы

Проведенные нами исследования позволили сделать следующие выводы:

1. Перенесенный вирусный гепатит приводит к стойким нарушениям липидного обмена, формированию вторичных дислипидопротейдемий. Эти изменения не зависят от срока давности перенесенного заболевания.

2. Более выраженные нарушения в липидном обмене обнаружены у лиц, перенесших вирусный гепатит и имеющих клинические признаки поражения печени на момент обследования. Обращает внимание достоверное повышение уровней холестерина, триглицеридов, бета-липопротеидов, а также активности фермента фосфолипазы А2. Наряду с этим выявляется значительное снижение уровня липопротеидов высокой плотности и общих фосфолипидов.

3. Исследование процессов перекисного окисления липидов обнаружило выраженную его активацию, о чем свидетельствует повышенный уровень малонового диальдегида и повышение интенсивности биохимиллюминисценции плазмы, которая в 1-ой группе (перенесшие желтушную форму вирусного гепатита с исходом в хроническую форму) превышала соответствующие показатели контроля в 4 раза. Вместе с тем ослаблена антиоксидантная защита, о чем свидетельствовало повышение уровня церулоплазмينا.

4. Изменения липидного обмена у лиц, перенесших вирусный гепатит без признаков поражения печени на момент обследования, обнаруживали те же четкие тенденции, как и в предыдущей группе, то есть были однонаправленными. Интенсивность биохимиллюминисценции плазмы, как показателя активности ПОЛ, в 3 раза превышала показатели контроля при наличии напряжения в системе антиоксидантной защиты (АОЗ), по уровню церулоплазмينا.

5. Снижение уровня общих фосфолипидов на фоне активации 2,3 дифосфоглицерина, как показателя степени гипоксии, позволяет предполагать дальнейшее разрушение фосфолипидов мембран в процессе свободнорадикального окисления. Динамика этих двух показателей, по-видимому, является отражением наиболее ранних и тонких изменений в системе липопротеинового обмена, так как выявляется и у больных, перенесших вирусный гепатит, но без клинических и лабораторных признаков поражения печени на момент обследования.

6. Сопоставление показателей липидного обмена у лиц, перенесших вирусный гепатит, и больных ИСС обнаружило однонаправленность их изменений. Так, дислипидопротейдемии при ИБС выявлены в 85,8% случаев, у лиц, перенесших вирусный гепатит с признаками поражения печени на момент обследования - в 68,6% и у больных с вирусным гепатитом в анамнезе, но без клинических и лабораторных признаков поражения печени в 51,5% случаев против 3,8% в контрольной группе. В 1-ой и во 2-ой группах превалировали атерогенные типы ДЛП - 2-ой и 4-ый по Frederickson'a. Индекс атерогенности сыворотки крови, превышающий 4, обнаружен у больных ИБС с частотой 64,3% , у лиц, перенесших вирусный гепатит с признаками поражения печени на момент обследования - в 38,8% и у 16,0% лиц с вирусным гепатитом в анамнезе, но без признаков поражения печени на момент обследования, против 6,6% в контрольной группе. Заслуживает внимания почти одинаковый процент лиц с низ-

ким уровнем антиатерогенных липопротеидов высокой плотности среди больных с ИБС и перенесших вирусный гепатит соответственно 32,1% и 35%.

7. Анализ структурообразования в сыворотке крови лиц с вирусным гепатитом в анамнезе показал, что у всех обследованных пациентов обнаружены структуры тех классов, которые выявлялись у больных ИБС, включая игольчатые кристаллы, являющиеся, согласно исследованиям клиники внутренних болезней №3 УГМА, маркером тяжести поражения. Особого внимания заслуживает факт обнаружения игольчатых кристаллов у лиц с вирусным гепатитом в анамнезе, но без клинических признаков поражения печени на момент обследования: они встретились у 20% обследованных против 28% у больных ИБС.

8. Проведенный многофакторный анализ по 25 биохимическим параметрам с использованием пакета прикладных программ "КВАЗАР" (разработанный в Институте математики и механики УрО РАН) и решением задачи распознавания образов позволил впервые получить количественный результат степени риска атеросклероза у лиц, перенесших вирусный гепатит. При этом выявлено, что в группе лиц, перенесших вирусный гепатит с признаками поражения печени на момент обследования, большинство пациентов соответствуют образу "больной ИБС" (72%). Во 2-ой группе лиц с указаниями на вирусный гепатит в анамнезе без признаков поражения печени на момент обследования 52,5% обследованных были отнесены к образу "больной ИБС". Таким образом, математическая обработка данных позволяет заключить, что лица, перенесшие вирусный гепатит подвержены риску развития атеросклероза, при этом у пациентов, имеющих признаки поражения печени, этот риск выше.

ЛИТЕРАТУРА

1. Саран, С.С., Минц Р.И., Зубарева Т.Е. и др. Кристаллогенные свойства липидной фракции сыворотки крови здоровых и больных ИБС // кардиология. -1992.-Т. 32. N13.-с. 34-37.
2. Владимиров Ю.Л., Добрецов Г.Е. Флуоресцентные зонды в исследовании биологических мембран. - М.: наука. 1980. - 320 с.
3. Габинский Я.Л., Яковлев Ю.Р., Яковлева С.В. инфаркт миокарда и информационно - аналитические возможности поляризационной микроскопии /Екатеринбургский инфарктный центр. Екатеринбург, 1994.-34 с.
4. Добрецов Г.Е. Индекс заполнения организма токсическим веществом //Флуоресцентные методы исследования и клинической диагностики - Рига, 1991. С. 19-21.
5. Еремин И. И., Мазуров В. Д. Вопросы оптимизации и распознавания образов. - Свердловское средне-Уральское книжное издательство, 1986. - 69 с.
6. Климов А.Н., Никульчина Н.Г. Дислипипротендемии и методы их диагностики // Дислипипротендемии и ишемическая болезнь сердца. - Сб. трудов под редакцией Чазова Е.И. и Климова А.Н. / М: медицина. -1980 - с. 2G - 67.
7. Савина Л. В. Морфотипы сыворотки крови и липидный обмен. // Деп. ВИНТИ МЗ СССР от 1 12.1988, N Д - 8473.
8. Соколов Е.И. Эмоции, гормоны и атеросклероз. М: Наука, 1991. - 294 с.
9. Цафран П. Г., Фрейфель К.Д. Биохимические основы физической терапии. М:Высшая школа. -1991 - 155 с.
10. Ю.Титов В.Н. Биохимические методы диагностики патологии печени // терапевтический архив. -1993. - Т. 65. - №2. - С.85-89.

11. Lapus M., Avram M.M., Lastly A. et al. - FaM of cholesterol with time on dialysis: impact on atherogenicity. //ASAJO - Frans. -1989. -Vol. 35(3).-p.258-260
12. Niskanen L., Uusitupa M., Sarlung H., Siitonen O., Vontilainen E., Penttila J., Pyorala K. Microalbuminuria predicts the development of serum lipoprotein abnormalities favouring atherogenesis in newly diagnosed type 2 (non-insulin-dependent) diabetic-patients. // Diabetologia. - 1990. - Vol. 33(4). - P. 237 - 243.

**И. И. Резник, Е.Д. Рождественская, Г.Г. Волков, А.И. Иофин,
Э.М. Идов, Н. Д. Терентьева, А. В. Михайлов**

ОСОБЕННОСТИ ИНФЕКЦИОННОГО ЭНДОКАРДИТА НАРКОМАНОВ

Уральская государственная медицинская академия,
Областная клиническая больница № 1

Инфекционный эндокардит (ИЭ) представляет собой актуальную и злободневную проблему современной медицины. За последние два десятилетия отмечается значительный рост заболеваемости ИЭ, связанный с иммунодефицитом, распространением инвазивных методов диагностики, увеличением частоты кардиохирургических вмешательств, ростом наркомании.

Очень серьезным остается прогноз при ИЭ, несмотря на успехи антибактериальной терапии, а также хирургического метода, все шире применяемого в последние годы. Летальность при подостром ИЭ составляет 25-45%, а при остром ИЭ достигает 75-80%. Сохранение столь высокой летальности объясняется возрастанием резистентности к антибиотикам со стороны так называемых "проблемных" микроорганизмов, - золотистый стафилококк, грамотрицательная флора. Существенным фактором является также увеличение удельного веса нозокомиальных эндокардитов, вызванных госпитальными штаммами микроорганизмов. Эти возбудители способны к быстрому размножению в малых инфицирующих дозах и отличаются резистентностью ко многим антибиотикам. Особенно "преуспели" в этом отношении госпитальные штаммы синегнойной палочки, приобретшие устойчивость более чем к 20 антибиотикам; не зря синегнойную палочку считают бичом хирургических, реанимационных и ожоговых отделений.

Неудовлетворительные результаты лечения ИЭ в значительной мере также обусловлены несвоевременностью установления диагноза. В 1885 году W. Osler писал: "Имеется мало болезней, которые представляли бы большие трудности на пути диагноза, чем злокачественный эндокардит. Многие опытные врачи указывают, что почти у половины больных диагноз поставлен после смерти".

С тех пор прошло более 100 лет, но и в наши дни, несмотря на достижения современной медицины, проблема своевременной диагностики ИЭ далека от разрешения, хотя имеются явные положительные сдвиги. Если в конце 70-х - начале 80-х годов средние сроки установления диагноза ИЭ по Свердловской области были 9-10 месяцев, то сейчас они сократились до 3-4 месяцев.